Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

36

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques GISLON

NE LE 23 SEPTEMBRE 1940 A PARIS 5°

Interne des Hôpitaux

Presentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME HEPATIQUE DE LA GASTRINE CHEZ LE RAT ET CHEZ L'HOMME

PRESIDENT : MONSIEUR S. BONFILS, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques GISLON

NE LE 23 SEPTEMBRE 1940 A PARIS 5°

Interne des Hôpitaux

Presentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME HEPATIQUE DE LA GASTRINE CHEZ LE RAT ET CHEZ L'HOMME

PRESIDENT : MONSIEUR S. BONFILS, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

qui m'ont permis de poursuivre des études ;
en témoignage de ma profonde affection.

A ma Femme,

qu'elle trouve ici un gage de mon
profond attachement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0050

A Monsieur le Professeur Serge BONFILS,

. Médecin de l'Hôpital Bichat

. Directeur de l'Unité de Recherches de Gastroentérologie (Hopital Bichat)

qui m'a inspiré le sujet de ce travail ;
qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour la bienveillance qu'il m'a toujours manifestée.

A Mademoiselle Marcelle DUBRASQUET
Chargé de Recherche à l'INSERM

qui a su guider ce travail pour lequel ses conseils furent extrêmement précieux, qu'elle trouve ici un témoignage de notre profonde reconnaissance.

Au Docteur Jacques VATIER
Chargé de Recherche à l'INSERM

qui nous a apporté toute son expérience et sa compétence dans les études biochimiques,
qu'il veuille bien accepter nos très sincères remerciements.

A mes Maîtres,

en remerciement pour leur enseignement.

Monsieur le Professeur J.J. BERNIER
Hôpital Saint Lazare

Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY
Hôpital Bichat

Monsieur le Professeur R. FAUVERT
Hôpital Beaujon

Monsieur le Professeur H. NAHUM
Hôpital Beaujon.

Le rôle du foie dans lemétabolisme de la gastrine et de la pentagastrine a été abordé de façon plus précise grâce aux radio-éléments. En effet, précédemment, l'intervention du foie dans ces métabolismes n'était analysée que par des méthodes indirectes, en particulier par les shunts hépatiques.

Nous rapporterons en respectant l'ordre chronologique les faits décrits dans la littérature concernant en premier lieu le rôle des différents organes drainés par le système porte sur la sécrétion gastrique, puis le rôle du foie dans le métabolisme de la gastrine et de la pentagastrine et enfin, le rôle des autres organes pouvant modifier le métabolisme de ces substances.

ROLE DU FOIE, DE L'INTESTIN ET DU PANCREAS DANS LA SECRETION GASTRIQUE

Il fut étudié dès 1933 par LEBEDINSKAYA (46) qui nota, après réalisation d'une fistule d'Exk, une nette augmentation (2 à 6 fois) de la réponse d'une poche de Pavlov.

Ceci est à rapprocher de nombreuses observations cliniques faites chez le cirrhotique avec ou sans anastomose portocave (APC), ainsi que de multiples investigations expérimentales chez l'animal.

1. Etude clinique et biologique chez l'homme cirrhotique avant et après shunt hépatique.

Les résultats des investigations cliniques et biologiques chez le cirrhotique avant et après APC apparaissent souvent divergentes.

- *Avant APC.* LIEBOWITZ (50) souligne la fréquence des ulcères peptiques dans une population de cirrhotiques. ORLOFF (62) note dans un groupe de cirrhoses non décompensées une fréquence de 12 % d'ulcères chroniques du duodénum. Ceci fut confirmé par LEGER (47) qui dans une revue de la littérature relève des taux allant de 3,6 à 24,7 %.

TABAQCHALI (79) tout en confirmant ces résultats insiste sur la fréquence encore supérieure des ulcères peptiques lors des cirrhoses biliaires primitives.

ORLOFF (62) trouve chez des sujets cirrhotiques : une augmentation nette de la sécrétion basale, une réponse à la stimulation par l'histalog identique à celle observée dans un groupe témoin alors que ABBOTT (1) note une augmentation de la réponse, une dépression de l'acidité gastrique de 20 à 30 % en réponse à un repas jéjunal. Ce fait est analogue à ce qui est constaté chez le sujet normal.

Par contre OSTROW (65) note chez tous les cirrhotiques décompensés : - une réduction de tous les paramètres acides et pepsiniques ceci étant confirmé par les observations d'ABBOTT (1). Il faut noter

.../...

toutefois que parmi les sujets cirrhotiques ce sont ceux qui ont des troubles ulcéreux qui présentent les taux les moins bas comme le souligne IRVINE (39).

- une hyperchlorhydrie marquée chez 1/3 d'entre eux en réponse à l'histamine. Ceci restant vrai quelle que soit l'étiologie et le stade d'évolution de la maladie.

- *Après APC*. Les observations réalisées divergent nettement. En effet si LEGER (47) et CHILD (15) soulignent la fréquence des ulcères gastriques ou duodénaux après anastomose, par contre HALLENBECK (33) ne trouve parmi 100 sujets anastomosés que 6 % présentant des hémorragies digestives d'origine ulcéreuse certaine. ORLOFF note dans un groupe de sujets cirrhotiques porteurs d'anastomose porto-cave de type variable, (62), à côté d'un pourcentage élevé (27 %) d'ulcères aigus dits de "stress" une diminution de la fréquence des ulcères gastriques chroniques qui tombe à 5 % après APC. Ce pourcentage d'ulcères de stress engendré par l'acte chirurgical et l'infection semble n'avoir aucun rapport avec l'anastomose par elle-même (HOWE) (37).

ORLOFF (62) note également chez ses malades la disparition de l'augmentation de l'acidité basale qu'il avait constatée avant APC et aucune différence significative dans la stimulation post-histalog avant et après APC, en accord sur ce point avec les résultats notés par BENDETT (6).

De même LIEBOWITZ (50) montre que l'anastomose n'augmente pas l'incidence de l'ulcère et ne retrouve après shunt aucune hypersécrétion gastrique basale. ORLOFF (62) confirme l'absence d'hypersécrétion après stimulation à l'histamine chez ces malades.

Par contre cet auteur constate, après APC, en réponse à un repas d'épreuve jéjunal,non seulement la levée de l'inhibition sécrétoire qui existait chez le cirrhotique non anastomosé, mais encore une augmentation considérable (709 %) du niveau de base qui dépasse alors celuiobtenu avec 1 mg/kg d'histalog. Cette stimulation très importante après repas jéjunal est confirmée par ABBOTT (1) chez le cirrhotique après APC. Mais cet auteur trouve déjà une stimulation gastrique notable au cours d'un repas semblable avant anastomose.

Par contre ORLOFF (62) note chez le cirrhotique anastomosé une élévation du débit acide aussi bien en basale qu'après stimulation à l'histalog. ABBOTT (1) confirme seulement ce dernier point.

On trouve enfin une conclusion intermédiaire dans une étude

faite par THOMPSON (81) sur 1325 cas de cirrhotiques anastomosés puisque la fréquence des lésions gastroduodénales qu'il note (9,9%) n'est pas significativement différente de celle (7,4 %) relevée dans un groupe de 4256 cirrhotiques non anastomosés.

Que conclure de ces résultats ?

On peut tout d'abord supposer que les résultats divergents enregistrés, s'expliquent par des variations initiales dans la capacité sécrétoire de l'estomac et par l'existence ou non de troubles associés tels que les gastrites alcooliques. De plus, d'après IRVINE (39) et BEL (5), la congestion veineuse chronique existante chez ces malades pourrait réduire la résistance locale de la muqueuse à l'acidité.

En tout état de cause il semble qu'il faille attribuer l'hyperacidité constatée à la présence dans l'intestin d'un secrétagogue échappant à la dégradation par le foie. Cependant on comprend mal pourquoi il existe de telles différences entre cirrhotiques anastomosés et non anastomosés, alors que, dans la cirrhose, l'atteinte hépatique et l'hypertension portale avec les shunts spontanés qu'elle provoque, réalise un état qui devrait avoir des conséquences proches de celles provoquées par l'anastomose. PIETRI (67) a confirmé que les dérivations porto-cave spontanées du cirrhotique possèdaient une valeur fonctionnelle.

2. Etude des modifications gastriques provoquées par APC chez l'animal.

Après avoir décrit dans ce chapitre les diverses modifications gastriques provoquées parles shunts porto-cave chez l'animal, nous envisagerons dans un chapitre ultérieur les différentes hypothèses proposées pour expliquer ces phénomènes.

CHEZ LE RAT

BEL (5) note, après APC TL, dans la moitié des cas, l'apparition d'ulcérations superficielles se situant dans la zone glandulaire de l'estomac. Il s'agit d'une nécrose localisée avec abrasion de la couche superficielle de l'épithélium glandulaire. Bel a noté parallèlement la fréquence des troubles vasomoteurs associant un oedème de la muqueuse et des zones congestives.

.../...

Ces faits sont confirmés par DOYLE qui souligne la fréquence à l'autopsie, chez les rats anastomosés, des ulcérations souvent multiples laissant intacte la musculaire muqueuse (23). Ce type de lésion suggère à l'auteur une analogie avec les ulcères de "type histaminique" encore que ceux-ci soient plus difficiles à obtenir chez le rat.

L'étude de la sécrétion gastrique faite par BEL (5) confirme une augmentation des volumes et du débit acide libre après APC. Par contre, il n'existe pas de modification des concentrations acide et pepsinique et les concentrations en mucoprotéine sont même diminuées. Tous ces troubles apparaissent précocément et persistent jusqu'à la mort des animaux.

CHEZ LE CHIEN

Les études sont beaucoup plus nombreuses.

- Résultats expérimentaux. Si NEWMAN (59) a montré que la réponse d'une fistule gastrique n'était pas affectée par l'anastomose par contre WILKEN (86) a constaté, grâce à des tests de bioessai sur le rat, l'existence d'un pouvoir secrétagogue sanguin chez le chien anastomosé en période post-prandiale.

Parallèlement HUBENS (38), confirmé sur ce point par WINDSOR (87), a montré que le débit des poches de Heidenhain augmente de 3 à 7 fois après shunt.

ECTORS (25), pour sa part, constate une stimulation supramaximale à l'histamine et surtout à la gastrine. Ces faits ne sont donc pas en faveur d'un rôle exclusif d'une de ces substances dans la génèse des troubles constatés.

Enfin CLARKE (17), en construisant des anastomoses drainant le sang des veines mésentériques supérieure et inférieure vers la veine cave inférieure, afin de localiser l'origine éventuelle d'une substance secrétagogue, a mis en évidence une hypersécrétion qui disparait après une nouvelle transposition drainant de nouveau le sang mésentérique vers le foie.

- Modifications expérimentales de l'hypersécrétion. CLARKE (16) montre que la sécrétion de base après APC est élevée et que l'insuline est capable, paradoxalement, de la réduire en totalité. Pourtant OLBE (61) constate que la réponse à un "sham-feeding" est grandement potentialisée après anastomose mésentérico-cave. Par contre NEWMAN (59) en utilisant le 2-D.D.G. ne constate aucun effet sur l'hypersécrétion des poches de Heidenhain après anastomose.

SILEN (75) note que la sécrétion acide des poches de Heidenhain est toujours plus élevée chez les chiens anastomosés principalement après repas. Ainsi GRIFFEN (32) a montré qu'un repas de 300 g de viande entrainait une augmentation de 57 % du volume des sécrétions et de 162 % de l'acidité libre gastrique, sans aucune modification des sécrétions pepsiniques.

De nombreux auteurs ont tenté de définir ce qui dans un repas entraine l'hypersécrétion. Pour SILEN (75) c'est l'absorption, per os, de protéines pures qui en est responsable ; par contre les sucres et les graisses per os, les acides aminés ou peptides en intra veineux restent sans effet. A l'opposé CLARKE (16) obtient une hypersécrétion aussi bien après repas de protéines qu'après repas de graisse ou de sucre. Cette hypersécrétion n'est pas affectée, comme le notent également CORNISH (20) et SILEN (75), par l'absorption de néomycine per os. L'hypersécrétion semble être :

- soit nullement affectée par l'antrectomie, que cette hypersécrétion résulte de l'ingestion d'un repas (CORNISH,20, McPHEDRAN, 53, WILKEN, 86, CLARKE, 17) ou d'une stimulation quotidine à l'histamine (DUBUKE) (24).
- soit légèrement diminuée d'après McPHERSON par cette intervention.

Dans le même sens CASTANEDA (13, 14) montre, chez des chiens anastomosés, porteurs de poches fundiques et antrales, que la perfusion de l'antre par des solutions alcoolisées augmente très nettement le débit acide libre de la poche de Heidenhain. Et GREGOR (31), à partir d'expériences de ligature progressive de la veine porte, suppose que le stimulant de la sécrétion gastrique pourrait être en partie d'origine antrale et se trouver relaché dans le flot portal. McPHERSON (54) note que, de façon contradictoire, 1/3 des chiens antrectomisés présente à l'autopsie des ulcères, alors que c n'était jamais le cas chez le chien simplement anastomosé. L'antre pourrait donc, selon l'auteur, exercer, dans certains cas, un effet protecteur de la muqueuse gastrique en présence d'une hypersécrétio induite par le shunt.

L'hypersécrétion n'est pas non plus modifiée par la splénectomie, la pancréatectomie et la colectomie (SILEN, 75) ou par la vagotomie (CORNISH,20) ni par une anastomose digestive oesophago-jéjunale (O'SULLIVAN,66). Elle n'est pas non plus altérée , selon

CASTANEDA (14), par des résections locales du grêle ; il est à noter toutefois que dans ces expériences l'intestin ne fut jamais totalement enlevé, et il pourrait exister une suppléance du rôle des segments enlevés par les segments restants.

- Incidence du type d'APC sur l'hypersécrétion. L'incidence du type de shunt sur les résultats constatés a été étudiée particulièrement par HAYASHI qui observe que la plus forte augmentation de la sécrétion gastrique s'obtient avec des shunts mésentérico-cave (augmentation de 313 % enbasale et de 487 % après un repas de viande de cheval) (35), alors que l'anastomose porto-cave donne un accroissement moindre (143 % à jeûn et 249 % après repas), et l'anastomose spléno-cave l'accroissement le plus faible (124 % en basale et 153 % après repas). CLARKE (17) pour sa part a montré léexistence d'une augmentation de l'acidité gastrique par dérivation du sang veineux colique chez le chien. Par contre nous avons vu que la colectomie ne semble pas modifier l'hypersécrétion après shunt. Par une technique différente d'autotransfusion du sang porte directement dans l'aorte thoracique BROWN (11) chez le chien confirme l'augmentation de l'acidité et des volumes sécrétoires gastriques uniquement après un repas de protéines. Enfin HAYASHI (35) constate que la réponse à l'histamine est indépendante du type d'anastomose pratiquée.

Ainsi, quel que soit le type d'anastomose pratiqué, on peut s'interroger sur l'origine de l'hypersécrétion. Sur ce point les auteurs ont présenté des conclusions divergentes :

- les uns expliquent l'hypersécrétion par une altération des fonctions hépatiques. Ainsi HAYASHI (35) montre que si le shunt spléno-cave ne les altère pas, par contre les shunts mésentérico-cave et proto-cave les troublent sensiblement. Toutefois un autre auteur HUBENS (38) note que ces altérations n'apparaissent pas si l'on prend soin de compenser les pertes en eau et en électrolyte de la poche de Heidenhain.

- d'autres auteurs expliquent l'hypersécrétion observée par l'action d'un agent hormonal ou non. Ainsi ORLOFF (63) constate que lorsque l'on établit une circulation croisée entre un chien shunté, stimulé par un repas d'épreuve, et un chien normal, celui-ci

se met à secréter de façon excessive.

3. Etude du rôle du foie non shunté et des divers organes digestifs dans la sécrétion gastrique.

Le rôle du foie étudié par des techniques d'altérations hépatiques est controversé. Ainsi ORLOFF (63) en provoquant, par ligature des veines sus-hépatiques chez le chien, des altérations allant jusqu'à la cirrhose ascitique et l'hypertension portale, constate une diminution des sécrétions acides des poches de Heidenhain et, après APC, une augmentation des seules sécrétions post-histaminique et post-prandiale, sans atteindre toutefois les niveaux des animaux sains. Par contre, HEIN (36) constate, chez 6 chiens, une augmentation significative des sécrétions acides basales des poches de Heidenhain après intoxication au tétrachlorure de carbone et à l'alcool. Ensuite il constate, chez ces chiens cirrhotiques, qu'une anastomose porto-cave augmente encore d'une façon significative la sécrétionacide sans aggraver les lésions hépatiques pré-existantes. De même ECTORS (25) note que la seule insuffisance hépatique induite par ligature du cholédoque suffit à entrainer une augmentation des sécrétions pepsiniques glycoprotéiques et surtout chondroitine sulfatés en réponse à une stimulation histaminique vagomimétique ou gastrinique.

Le rôle des dérivations biliaires et pancréatiques dans les hypersecrétions gastriques a été mis en évidence par MANN. Cet auteur a montré chez le chien que la transplantation du conduit bilio-pancréatique sur l'iléon terminal entrainait, dans 1/3 des cas des ulcères anastomotiques. Deux éléments semblent capables de jouer un rôle dans l'apparition de l'hypersécrétion gastrique constatée : d'une part l'éloignement de la dérivation biliaire par rapport à l'anastomose gastro intestinale, d'autre part l'ablation du duodénum. La disparition ou la non stimulation d'une hormone duodénale inhibitrice de la sécrétion acide gastrique ont été évoquées par MENGUY (56). Dans ce sens IVY constate que l'administration de sécrétine à doses répétées empêche l'apparition d'ulcères lors du montage de MANN et WILLIAMSON.

Le rôle du pancréas semble prouvé . En effet les travaux de

.../...

McPHEDRAN (53) ont notamment permis de mettre en évidence l'existence d'une substance secrétagogue, essentiellement intraérythrocytaire, que l'on trouve dans le sang prélevé en amont d'une sténose de la veine porte, ainsi que dans le sang provenant des veines mésentériques inférieure et splénique, même après splénectomie et gastrectomie. Par contre l'effet secrétagogue n'est jamais provoqué par le sang de la veine mésentérique supérieure ou de la veine fémorale.

Ces observations amènent à penser que le pancréas peut éventuellement jouer un rôle dans la génèse d'une substance secrétagogue qui serait ensuite épurée par le foie. FLAISSIER (28) a d'ailleurs montré lors d'une étude fonctionnelle gastrique chez l'homme porteur de pancréatite chronique qu'il existait dans la plupart des cas une hyposécrétion. L'existence constante d'altérations de la muqueuse gastrique peut expliquer ces résultats même chez des sujets ayant un pouvoir secrétagogue urinaire et sanguin positif.

Le rôle de l'intestin grêle a été souligné au cours des entérectomie. Ainsi OSBORNE (64) a procédé chez des chiens avec exclusion antrale et poche de Heidenhain à des résections de 25 à 75 % du grêle, ces résultats furent confirmés par FREDERIK (29). Ces auteurs constatent une hypersécrétion des poches proportionnelle à l'importance de la résection est nettement supérieure lorsque l'exérèse porte sur la partie inférieure du grêle.

Enfin si l'on enlève l'antre avant ou après résection du grêle l'hypersécrétion n'apparait pas ou disparait. Ceci permet de supposer que le secrétagogue antral serait inhibé par une substance dont l'origine serait dans l'intestin grêle.

RUDERMAN (71) confirme cette hypothèse chez le rat porteur de poche gastrique dénervée avant et après résection jéjunale et démontre que l'injection intrapéritonéale d'un homogénat de muqueuse jéjunale permet un retour à une acidité gastrique normale chez le rat entérectomisé.

Les faits précédemment rapportés permettent d'envisager plusieurs explications possibles à la génèse de l'hypersécrétion gastrique lorsqu'il existe des lésions des organes drainés par le système porte. Ces différentes hypothèses seront évoquées successivement.

- *Le rôle de l'histamine*, très controversé, n'est plus admis pour expliquer l'hypersécrétion.

En tout premier lieu de nombreux auteurs (IRVINE, 39, GILLESPIE 30, ANREP, 3) ont insisté sur le rôle du foie dans l'inactivation de cette substance.

SILEN (75), DAY (21) et NEWMAN (59) ont, d'après leurs résultats, émis l'hypothèse que l'histidine alimentaire après décarbosylation au niveau de l'intestin étant absorbée sous forme d'histamine ne serait plus catabolisée dans le foie lorsqu'il existe un shunt hépatique.

D'autres auteurs, tel FISCHER (27), notent qu'une augmentation importante de l'activité de l'histidine décarbosylose dans le fundus gastrique semble en relation avec l'excès d'acidité puisqu'un inhibiteur de l'histidine décarbosylase peut prévenir l'hypersécrétion. Ainsi, d'après ces auteurs, la cause de l'hypersécrétion serait bien l'histamine, mais son mode de synthèse serait différent.

Mais en fait plus récemment de nombreux arguments sont venus infirmer cette hypothèse. WILKEN (86), REX (69) et LIVINGSTON (51) ne trouvent pas de différence dans les dosages d'histaminémie et d'acétyl histamine urinaire avant et après anastomose. FISCHER (27) en injectant de l'histamine marquée au C_{14} avant et après shunt trouve la même concentration tissulaire de dérivés marqués. HUBENS n'obtient pas dedifférence de sécrétion avant et après anastomose par instillation de chlorhydrate d'histamine dans une anse grêle isolée. GRIFFEN (32) démontre le manque de parallélisme entre le pic d'histaminémie précoce et la stimulation acide plus tardive à un repas de protéines. Enfin McPHEDRAN (53), lors de sténoses provoquées de la veine porte, observe bien, parallèlement à l'action gastrosecrétagogue du sang recueilli en amont du clampage, une augmentation de l'histaminémie surtout intra-globulaire, mais celle-ci est encore 5 fois au dessous du seuil nécessaire pour obtenir l'hypersécrétion constatée chez les chiens receveurs. Tous ces

arguments permettent d'éliminer le rôle de l'histamine comme stimulant exclusif et primitif de l'hypersécrétion gastrique lors des shunts porto-caves . Ceci oriente les recherches, comme le note SOUTHWELL (77), vers une autre substance sécrétée lors de la phase intestinale de la digestion.

- *Le rôle de la Gastrine* a été évoqué comme pouvant être responsable de l'hypersécrétion observée après shunt porto-cave.

Ainsi l'expérience de LE VEEN (48) permet de supposer l'existence d'un catabolisme hépatique de la gastrine puisqu'elle montre que, pour obtenir la même réponse acide par stimulation d'une poche intestinale isolée chez le chien, il est nécessaire d'utiliser deux fois plus de gastrine lorsque l'on réalise une injection sous la muqueuse plutôt que par voie systémique. De même THOMPSON,(81) en utilisant une gastrine synthétique humaine chez le chien observe que lorsque l'injection se fait par voie portale il y a une diminution significative de 20 % de la réponse d'une fistule gastrique et de la poche de Heidenahin. Mais il est à noter que les doses utilisées ne sont pas physiologiques et qu'il s'agit de gastrine humaine utilisée chez le chien.

Pourtant de nombreux arguments peuvent être avancés contre l'hypothèse du catabolisme hépatique de la gastrine. En effet si le catabolisme de la pentagastrine C-terminal semble bien être hépatique, puisque son passage à travers le foie entraine :

- chez le chien une disparition de 80 à 90 % de son action de secrétagogue gastrique (THOMPSON, 81, TEMPERLEY, 80),
- chez le rat une disparition totale de son activité lorsque l'injection est faite à dose faible ou moyenne par voie portale (ISHIMORI, 40).

Par contre rien ne permet d'affirmer la même chose de la gastrine ; car, lorsque l'on injecte chez le chien conscient au moyen d'un cathéter placé dans la veine mésentérique, soit de la gastrine purifiée (GILLESPIE, 30), soit de la gastrine I synthétique humaine (TEMPERLEY, 80) on obtient une réponse acide identique quelle que soit la voie d'introduction de l'hormone.

Enfin à l'aide d'une méthode beaucoup plus physiologique de dosage radioimmunologique de la gastrinémie chez le chien,

.../...

CLENDINNEN (19) montre qu'aucune différence significative n'apparait après anastomose.

On peut donc supposer que, si la gastrine endogène joue un rôle dans la génèse de l'hypersécrétion gastrique après APC, celui-ci reste minime, et que c'est alors une gastrine d'origine extra-antrale qu'il faut mettre en cause, puisque l'ablation de l'antre ne modifie pas cet effet stimulant, comme le montrent chez le chien les expériences de McPHEDRAN (53), de WILKEN (86) et de CORNISH (20).

Enfin le déficit dans l'inactivation de nombreux stimulants lors des shunts hépatiques a été évoqué pour expliquer l'hypersécrétion gastrique : acide aminé sanguin et ammoniémie (GRIFFEN, 32, ZVIDEMA, 88, SHARICH, 74, 49), pancréozymine cholécystokinine (WAY, 85), la sérotonine (FISCHER, 27). Toutes ces hypothèses restent problématiques.

- *L'augmentation de la capacité sécrétoire de l'estomac* a été étudiée par quelques auteurs.

DELANEY (22) constate après APC une augmentation du flux sanguin gastro-intestinal qui pourrait contribuer à l'hypersécrétion. GILLESPIE (30) suppose que la réponse à toutes les formes de stimulation des cellules pariétales s'accroit après APC. HUBENS (38), à partir d'expériences de stimulations à l'histamine, à l'acétylcholine et à la gastrine aussi bien endogène qu'exogène chez le chien, confirme la possibilité d'une augmentation de la sensibilité de la muqueuse fundique à tous les mécanismes excito-sécrétoires de la sécrétion acide après anastomose. Par contre NEWMAN (59) rejette totalement cette théorie et BEL (5) suppose qu'il s'agit plutôt d'une augmentation du nombre des cellules acido-sécrétantes après shunt. WILKEN (86) confirme l'augmentation de la population des cellules gastriques pariétales à partir de la seconde semaine après l'intervention, mais l'augmentation de la sécrétion gastrique est pratiquement immédiate.

.../...

- *Enfin la disparition ou un défaut d'activation d'un inhibiteur de la sécrétion gastrique* a pu être envisagé.

Les expériences de SKILLMAN (76) montrent chez le chien à fistule pancréatique que l'effet stimulant de la sécrétine est significativement plus élevé lors d'une perfusion réalisée par voie systémique plutôt que par voie portale. Mais l'utilisation d'une sécrétine impure rend ces expériences contestables. En effet WAY (85) sur des modèlesidentiques ne retrouve une différence, d'ailleurs minime, que pour lesfaibles doses de sécrétine pure. Et HART (34) ne note aucune différence quelles que soient les doses utilisées. Le foie ne semble donc pas avoir de rôle important dans l'inactivation de la sécrétine bien qu'il puisse participer à son métabolisme.

La disparition d'un facteur inhibant la sécrétion gastrique a pu être évoquée pourexpliquer l'hypersécrétion accompagnant les résections intestinales (OSBORNE,64). TEMPERLEY (80), après ligature des vaisseaux mésentériques supérieurs, constate une augmentation de la réponse sécrétoire du rat à une dose identique de gastrine. La substance inhibitrice disparue pourrait être encore la sécrétine. Mais ceci est peu probable car KONTUREK (42) a bien montré le rôle important du jéjunum dans la synthèse de la sécrétine alors que l'hypersécrétion après entérectomie ne dépend pas de la localisation de l'exérèse.

ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME DE LA GASTRINE ET DE SES SUBSTITUTS BIOLOGIQUES

Nous venons de voirque le métabolisme de la gastrine a été abordé au niveau du foie jusqu'à maintenant grâce à des techniques biologique et hémodynamique. Les méthodes utilisant les radio-éléments n'ont fait que peu progresser l'étude. Le métabolisme de la gastrine est souvent confondu avec celui de ses substituts biologiques que nous étudierons tout d'abord.

METABOLISME HEPATIQUE DE LA PENTAGASTRINE

Parmi les produits de synthèse actuellement les plus employés en expérimentation comme substitut biologique de la gastrine nous citerons : *le tétrapeptide C-terminal* qui est bien, comme l'a montr MORLEY, le support de l'activité biologique gastrinique ; mais, qui n'ayant pas le même poids moléculaire que l'hormone, a un métabolisme différent. *La pentagastrine* qui est employée par la plupart des auteurs, associe au tétrapeptide C-terminal un radical N-t-butyloxycarbonyl-alanine. Mais rien ne permet de penser que cette adjonction puisse modifier le devenir de cette substance.

1. Etude hémodynamique dans le système porte

Dans une étude comparative ISHIMORI (40) a constaté que si pour de faibles doses le tétrapeptide (5 µg/100 g) l'inactivation est totale parvoie portale, par contre pour des doses plus fortes (25 µg/100 g) elle n'est que de 10 % par rapport à une injection identique par voie systémique. Il constate en outre lors d'intoxications hépatiques au tétrachlorure de carbone une baisse de l'inactivation dont l'importance est proportionnelle à la gravité de l'intoxication. De même THOMPSON (81) et TEMPERLEY (80) ont montré que la perfusion portale de 2 à 5 µg/kg/h de pentagastrine chez le chie

.../...

diminuait de 78 % la réponse de la fistule gastrique et de 90 % celle de la poche de Heidenhain par rapport à la même dose injectée par voie systémique. Ces études confirment donc le rôle du foie dans le catabolisme des substituts biologiques de la gastrine.

2. Elimination biliaire de la pentagastrine

STAGG (78), en étudiant chez le chien le devenir d'une pentagastrine marquée par un C^{14} sur le tryptophane, constate que la radioactivité dans les veines sus-hépatiques est de 62 % inférieure à celle enregistrée dans la veine porte. Cet auteur retrouve dans la bile 47 % de la radioactivité totale administrée alors qu'il ne retrouve dans la bile de rat grâce à des tests biologiques que 16 % de l'activité biologique de la dose totale injectée (30 µg/kg/h).

3.Activité enzymatique

L'existence d'une activité enzymatique capable de dégrader les substituts biologiques de la gastrine semble avoir été démontrée par de multiples expériences réalisées in vitro. C'est ainsi qu'ISHIMORI (40) a montré qu'une incubation à 37° du tétrapeptide dans le sérum amène une rapide diminution de son activité biologique (alors qu' une incubation dans du sérum à 4°, ou dans du sérum physiologique à 37° reste sans effet). De même TEMPERLEY (80) a obtenu une inactivation rapide de la pentagastrine par incubation de celle-ci avec des tissus hépatiques. Enfin LASTER (45) a montré que chez les mammifères certains tissus présentent une activité amidasique capable de dégrader le tétrapeptide et la pentagastrine en scindant le NH_3 du reste de la molécule. Cette activité amidasique est particulièrement importante au niveau du foie et de l'intestin grêle dont les tissus présentent un pH très favorable à l'activité enzymatique.

VARRO (83) confirme l'existence d'une inactivation de la pentagastrine qui, après avoir été hydrolysée par l'amidase hépatique, est retrouvée dans la bile. Mais cet auteur pense que, in vivo, la plus grande proportion du pentapeptide est éliminé sous une forme totalement inchangée. Ainsi il semble que la pentagastrine, d'après les études hémodynamiques, biologiques et enzymatiques,

.../...

possède un métabolisme essentiellement hépatique.

METABOLISME HEPATIQUE DE LA GASTRINE

La plupart des auteurs admettent que l'activité biologique de l'hormone est en grande partie conservée après passage hépatique.

Pourtant TEMPERLEY (72, 80) n'élimine pas totalement la possibilité d'une transformation hépatique de la gastrine, d'autant plus que les dosages radio-immunologiques qu'il réalisa semblent montrer une disparition de la gastrinémie allant jusqu'à 46 % après passage hépatique. Ces chiffres ne sont jamais retrouvés par les méthodes biologiques. Il pourrait donc s'agir d'une action sur l'extrémité N-terminale qui entrainerait une perte d'activité immunologique de la gastrine sans diminuer son activité biologique.

Par des études in vitro sur des tissus hépatiques TEMPERLEY (80) a montré seulement une inactivation faible de la gastrine. Il semblerait que l'amidase capable de détacher le NH_3 du tétrapeptide n'agisse que très peu sur la gastrine qui pourrait être protégée par sa portion biologiquement inactive.

ETUDE DU METABOLISME DE LA GASTRINE EN DEHORS DU FOIE

Les relations entre la gastrine et certains organes comme le rein et l'intestin grêle ont été soulignées par de nombreux auteurs Ces études reposent sur des faits cliniques et expérimentaux.

- Rôle de l'intestin grêle

Il semble agir spécifiquement sur la gastrine. Le rôle de l'intestin grêle a été soupçonné lors d'expériences d'antérectomie et la ligature des vaisseaux mésentériques. En effet on constate que, in vitro, des homogénats de tissu jéjunal inactivent 20 fois plus rapidement la gastrine que les homogénats de foie. TEMPERLEY (80) pense que l'intestin grêle est capable d'inactiver l'extrémité C-terminale biologiquement active de la gastrine. Des études enzymatiques ont permis de mettre en évidence une amidase au niveau de l'intestin grêle de rat (LASTER, 45). Toutefois cet enzyme au pH de l'intestin ne semble pas capable de toucher la gastrine.

- Rôle du rein

La fréquence des hémorragies digestives causées par des ulcérations gastroduodénales a été soulignée par CARBANEL (12) et JACOBS (41) chez les insuffisants rénaux chroniques. CLENDINNEN (18) en perfusant à des chiens une gastrine I synthétique à des doses allant de 8 à 16 µg/kg/h et en effectuant des prélèvements simultanés dans l'artère et dans la veine rénale a démontré une disparition rénale de l'ordre de 40 %. L'auteur montre que pour des taux élevés de gastrinémie allant de 168 à 1117 pg/ml la disparition rénale est directement proportionnelle au taux de gastrine artérielle. Certes les études immunoradiologiques ne permettent de retrouver dans l'urine que 0,4 % de la totalité de la gastrine perfusée. Mais l'on sait que ces recherches de gastrinurie sont fausses par défaut. NEWTON (60) en utilisant une gastrine marquée à I^{125} ne retrouve

que 10 % de la radioactivité totale dans les urines.

Par ailleurs TRUEBLOOD (82), en stimulant par de la gastrine synthétique humaine des rats néphrectomisés, a démontré que si pour des petites doses de gastrine (1 à 3 µg/kg) la néphrectomie ne modifie pas significativement la sécrétion gastrique, par contre, pour des doses élevées (6 à 24 µg/kg) la néphrectomie entraine une augmentation del'acidité. Cet auteur conclut donc que le rein n'aurait une influence essentielle que sur les gastrinémies élevées Pour les gastrinémies basses d'autres organes pourraient assurer le catabolisme de la gastrine.

Par des études enzymatiques LASTER (45) a pu mettre en évidence dans le rein un enzyme capable d'hydrolyser la liaison aspartiqu phénylalanine de l'extrémité C-terminal de la gastrine. Il semble donc que l'activité de cet enzyme in vivo ne soit pas maximale. KORMAN (43) a montré chez l'homme que les taux de gastrinémie augmentaient proportionnellement à l'insuffisance rénale. Une diminution de la dégradation de la gastrine est confirmée par CLENDINNE (18) qui montre, en perfusant de la gastrine chez le chien néphrectomisé, une augmentation de la demi-vie de l'hormone.

- Catabolisme pulmonaire

THOMPSON (81) suggère que la concentration de gastrine diminue dans la circulation après transit pulmonaire. Ce fait semble avoir été prouvé par REEDER (68) mais le gradient semble peu important.

- Catabolisme sanguin

Les courbes de décroissance sanguine d'une dose de gastrine marquée à l'iode 125 semblent aller à l'encontre de l'idée d'un catabolisme important dans le secteur vasculaire, la disparition de la radioactivité se faisant suivant 2 courbesbiphasiques : une brève phase de diffusion vasculaire, suivi d'une phase correspondant à une distribution tissulaire, en particulier rénale, et à un moindre degré hépatique , pancréatique ou antral. Mais rien ne permet d'éliminer pour de faibles gastrinémies un certain catabolisme plasmatique. TRUEBLOOD (82) a évoqué la possibilité qu'un

enzyme plasmatique d'origine hépatique ou surtout rénale puisse agir sur le catabolisme de la gastrine par voie sanguine. Il pourrait s'agir enfin d'une protéine capable soit de catalyser une action enzymatique soit de rendre l'hormone secondairement accessible à cette action.

INTRODUCTION AU TRAVAIL EXPERIMENTAL

Nous avons choisi d'explorer le rôle du foie dans le métabolisme de la gastrine chez le rat en étudiant comparativement la gastrine et la pentagastrine. De nombreuses difficultés d'interprétation résultent du fait que, sans contrôle, l'on raisonne par analogie entre la gastrine et ses substituts biologiques.

Nous avons d'abord voulu rechercher l'élimination biliaire de ces composés par la conservation de leur action stimulante sur la sécrétion acide de l'estomac. Leur influence sur la cholérèse a été étudiée comme effet spécifique et comme cause d'erreur éventuelle dans l'évaluation de l'élimination biliaire. L'étude a été menée comparativement chez le rat normal et chez le rat avec dérivation porto-cave.

Nous avons vérifié sur notre modèle de dérivation porto-cave certains points discutés dans la littérature : hypersécrétion gastrique, gastrinémie augmentée et apparition d'un pouvoir gastro-secrétagogue urinaire. Le rôle du foie dans le métabolisme de la gastrine endogène a été impliqué dans l'apparition de ce pouvoir gastro- secrétagogue urinaire chez l'homme porteur d'une anastomose porto-cave perméable. Nous avons cherché après shunt hépatique à établir la relation gastrinémie-PSU chez l'animal.

Enfin l'analyse chimique des peptides responsables de l'activité gastro-secrétagogue urinaire a été entreprise chez deux sujets porteurs d'APC chirurgicale et ayant un PSU positif. Comme cela avait été fait chez des malades atteints de syndrome de Zollinger Ellison ou d'anémie pernicieuse, nous avons recherché par cette analyse un métabolite de la gastrine.

Plan du Travail Expérimental

I. Etude de l'élimination biliaire de la gastrine et de la pentagastrine par la recherche du pouvoir gastro-secrétagogue de la bile de rat.

II. Etude chez le rat en état d'hypertension portale de l'élimination biliaire de la gastrine et de la pentagastrine, et étude de la gastrinémie et du PSU chez ces animaux.

III. Etude biochimique des constituants du facteur gastro-secrétagogue urinaire chez l'homme porteur d'anastomose porto-cave chirurgicale.

I. ETUDE DE L'ELIMINATION BILIAIRE DE LA GASTRINE ET DE LA PENTAGASTRINE PAR LA RECHERCHE DU POUVOIR GASTRO-SECRETAGOGUE DE LA BILE DE RAT.

L'étude de l'élimination de la pentagastrine a été réalisée par plusieurs auteurs en utilisant des pentagastrines marquées (STAGG et NAFRADI, 78). Ces auteurs soulignent l'importance de l'élimination biliaire et pensent qu'elle se fait sous forme d'une substance en partie biologiquement inactive.

Pour la gastrine la plupart des auteurs (TEMPERLEY, 80, GILLESPI 30, CLENDINNEN, 19) pensent qu'il n'y a pas de catabolisme hépatique. Aucune étude sur une élimination biliaire éventuelle n'est connue.

Le but de ce travail est d'évaluer l'élimination biliaire sous forme biologiquement active de la pentagastrine et, comparativement, de tester par les mêmes techniques l'élimination biliaire de la gastrine ou de dérivés éventuels.

Matériel et Méthodes

A. Matériel

- *Animaux testés*

a) Les animaux donneurs de bile sont des rats Wistar C.F. (pesant de 250 à 300 g), à jeûn depuis 24 heures, anesthésiés à l'uréthane, chez lesquels la voie biliaire est drainée par un cathéter Polyéthylène n° 1, Biotrol : 0.3 mm, 0.7 mm, à travers un orifice transduodénal monté sur 2 cm jusqu'au hile du foie. Ils reçoivent de la gastrine ou de la pentagastrine par voie intraveineuse.

b) Les rats "receveurs de bile" dont l'activité gastro-secrétagogue est testée suivant la technique de Laï. Pesant de 300 à 400 g, à jeûn depuis 24 heures, anesthésiés à l'uréthane, l'oesophase (par voie transcervicale) et le pylore sont cathétérisés. Après avoir minutieusement lavé l'estomac on le perfuse par l'inter-

médiaire du cathéter oesophagien avec une solution de chlorure de sodium (à 9 pour 1000) donnée à un débit régulier (1 ml par minute). On recueille alors les sécrétions par fractions de temps égales à 10 minutes. L'acidité des échantillons est dosée titrimétriquement avec une solution de soude N/100 en utilisant le phénolphtaléine comme indicateur coloré. Le débit 10 minutes est exprimé en µEq.

- *Substances utilisées*

Les substances utilisées sont :

- la pentagastrine (Peptavlon I.C.I.) à doses allant de 4 µg à 96 µg/kg/h (4, 12, 24, 48, 96) ;
- la gastrine de type G II d'extraction isolée et purifiée à partir d'antre de porc. Les doses utilisées sont de 0,8 µg à 12,8 µg/kg/h (0,8 - 1,6 - 3,2 - 6,4 - 12,8).

B. Méthodes

a) Les rats donneurs de bile. Ils recoivent en 4injections par voie intra-veineuse sous un volume de 0,5 ml les doses de gastrine et de pentagastrine, ci-dessus indiquées. La bile est recueillie pendant une heure à partir de la première injection. Nous avons pris en considération que les rats présentant un volume biliaire compris entre 0,7 et 0,9 ml/heure. Enfin, nous avons éliminé les cas où macorscopiquement existe une hémobilie. Pour chacune des doses de substance considérée, 7 ou 8 rats ont été utilisés.

b) Les rats receveurs de bile. La bile recueillie pendant 1 heure était fractionnée en 3 échantillons de 0,1, 0,2 et 0,5 ml et chacun des échantillons était immédiatement injecté par voie intraveineuse, à des rats "receveurs" opéré suivant la technique de Laï. Nous n'avons pris en considération que les rats ayant les caractéristiques suivantes : une sécrétion basale stable durant une période de 3 fois 10 minutes ; une sécrétion stimulée revenant à la basale (± 10 %) entre 1heure et 1 heure 30 après injection de la bile ; une réactivité à l'injection intraveineuse de 1 µg/kg de pentagastrine positive en fin d'épreuve (augmentation de 100 % de la sécrétion) Chaque dose de bile provenant de rat témoin ou de rat donneur a été injectée à 5 ou 6 rats.

.../...

C. Mode d'expression des résultats

Pour l'étude del'action gastro-secrétagogue d'un certain volume de bile nous avons retenu le pic maximum d'acidité dans un des trois échantillons suivant l'injection, exprimé en µEq/10' ou en pourcentage de la sécrétion basale.

Nous avons établi la courbe dose réponse à la pentagastrine et à la gastrine dans le bile de rat. La dilution de la bile est faite dans l'heure qui suit le recueil de celle-ci afin d'éviter toute altération.

Dans chacune des séries considérées tous les résultats sont donnés en moyenne avec mention de l'erreur standard de la moyenne.

Résultats

A. Action de la bile de rat sur le débit gastrique du rat de Lai

La figure 1 montre que quel que soit le volume de bile injecté (0,1 à 0,5 ml) on n'observe aucune variation du niveau sécrétoire. La bile fraiche semble donc dépourvue d'effet stimulant ou toxique.

B. Action secrétagogue de la bile de rat recevant de la pentagastrine et comparaison à la courbe dose-réponse de la pentagastrine dans la bile.

1. Courbes dose-réponse du rat de Lai à la pentagastrine diluée extemporanément dans de la bile de rat (Fig. 2 et 3).

La stimulation maximale est obtenue pour la dose de 18 µg/kg de pentagastrine. On note, pour la dose de 24 µg/kg une inhibition de la sécrétion acide du rat. La courbe dose réponse de la pentagastrine diluée dans le bile est différente de la courbe dose réponse de ce produit en solution NaCl.

L'élimination biliaire du produit injecté sera exprimée en fonction de cette courbe.

.../...

2. Elimination de la pentagastrine dans la bile de rat.

Nous n'avons observé aucune modification du débit biliaire pour les doses de pentagastrine comprises entre 4 et 48 µg/kg/h. Pour le même volume de bile injecté les réponses sont proportionnelles à la dose de pentagastrine administrée au rat "donneur de bile" (Fig. 6). Jusqu'à 24 µg/kg/h la réponse est reliée directement à la dose administrée. Pour 48 µg/kg/h l'effet maximum de réponse est obtenu avec 0,1 ml et l'effet minimum avec 0,5 ml, comme s'il existait une inhibition (Fig. 5).

Les pics de stimulation obtenus avec les volumes de 0,5 et 0,1 ml de bile ne sont pas différents de celui obtenu avec 18 µg/kg de pentagastrine diluée dans la bile de rat (Fig. 4 et 2).

Enfin nous ne discuterons pas les résultats obtenus avec 96 µg/kg/h où une diminution de 30 % de la cholérèse est constatée (Fig. 5).

3. Action secrétagogue de la bile de rat recevant de la gastrine et comparaison à la courbe dose-réponse de la gastrine dans la bile.

La courbe dose-réponse du rat de Lai à la gastrine G II diluée extemporanément dans la bile de rat (Fig. 2 et 3) montre que la stimulation maximale est obtenue pour une dose de 1,6 µg/kg de gastrine II. Une inhibition des sécrétions acides est constatée pour 2,4 µg/kg.

L'élimination de la gastrine G II sous forme physiologiquement active dans la bile de rat est exprimée dans la figure 7. Nous n'avons observé aucune modification du débit biliaire pour les doses utilisées de gastrine.

D'autre part, aucune différence n'est apparue entre les différentes doses de gastrine injectées. L'augmentation du débit ne dépasse jamais 1 µEq/10'. Il semble donc que l'on ne peut mettre en évidence d'élimination de gastrine sous forme physiologiquement active dans la bile.

.../...

Discussion

Notre expérimentation a permis d'étudier l'action de la gastrine et de la pentagastrine sur la cholérèse du rat anesthésié. La littérature à ce sujet est divisée. Plusieurs auteurs ont noté une augmentation de la cholérèse après stimulation avec de la gastrine exogène chez le chien et le chat anesthésié (ZATERKA), avec de la gastrine endogène libérée au niveau d'une poche antrale irriguée par de l'acétyl-choline (NAHRWOLD, 58), avec de la pentagastrine chez l'homme cholecystectomisé (BEAUGIE, 4). Le mécanisme de cette action a été analysé sur le chien à cholédoque perfusé par NAHRWOLD (58) qui note que la gastrine entraine un"transfert" d'eau, de sodium et de bicarbonate dans la lumière. Cette action , comparable à ce niveau à celle de la sécrétine, mais beaucoup plus faible, ne serait pas hépatocytaire mais s'exercerait plutôt, comme le suggère ERLINGER (26) au niveau des voies biliaires. Par contre KOWALEWSKI (44) note seulement une faible augmentation de la cholérèse chez le rat anesthésié à fistule biliaire et constate que la gastrectomie fait disparaitre cet effet. Cet auteur pense d'ailleurs que la stimulation obtenue est plus en rapport avec la sécrétine endogène libérée par la sécrétion acide gastrique qu'avec l'action propre de la gastrine.

Ainsi, il semble donc, comme le soulignent KONTUREK et VAGNE, que l'effet de la gastrine et de ses substituts biologiques sur la cholérèse soit très faible et variable suivant l'espèce animale considérée.

Nos résultats montrent que la gastrine ou la pentagastrine n'ont pas d'action sur la cholérèse et paraissent en contradiction avec ceux de KOWALEWSKI (44).

La découverte d'une activité gastrosecrétagogue dans la bile après injection de gastrine ou de pentagastrine ne permet pas d'affirmer l'élimination de ces substances sans modification structurale; mais seulement la présence du C-terminal tétrapeptide non modifié qui supporte l'activité biologique commune aux deux substances.

D'après nos résultats une relation quantitative entre le pouvoir secrétagogue de la bile et les doses de pentagastrine adminis-

.../...

trées au donneur de bile parait difficile à établir compte tenu du fait que la courbe dose-réponse de la pentagastrine en solution dans la bile n'est pas identique à celle de la pentagastrine dans une solution de chlorure de sodium. Cependant on trouve une certaines proportionnalité entre la quantité de pentagastrine injectée au donneur et la réponse du receveur : 0,1 ml de bile d'un rat recevant 25 µg/kg/h provoque une réponse légèrement supérieure à celle obtenue avec 0,5 ml de bile d'un rat recevant 4 g/kg/h. De même lorsque l'on injecte 0,1 - 0,2 et 0,5ml de la bile d'un rat recevant 12 µg/kg/h de pentagastrine on obtient des réponses acides proportionnelles chez le receveur.

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'équipe de VARRO (83) utilisant des pentagastrines marquées et viennent confirmer leur hypothèse selon laquelle la pentagastrine, in vivo, serait éliminée dans sa majeure partie sous forme totalement inchangée.

Enfin l'absence d'activité gastro-secrétagogue de la bile de rat recevant de la gastrine permet d'affirmer que l'extrémité C terminale de la molécule n'est pas conservée sans altération dans la bile. In vitro, la bile est sans influence sur l'activité sécrétoire de la gastrine ; il semble donc que la gastrine n'est pas éliminée dans la bile, ni modifiée au niveau de l'hépatocyte, ou éliminée sous forme biologiquement active dans la bile au dessous du seuil de sensibilité de la méthode.

La comparaison avec l'élimination de la pentagastrine par voie biliaire permet de penser que la gastrine possède un devenir différent de celui de son substitut biologique. Ces résultats semblent donc bien prouver que le foie joue un rôle différent dans le catabolisme des deux substances et suggèrent que l'analogie gastrine-pentagastrine dans les raisonnements devrait être plus prudente.

II. ETUDE CHEZ LE RAT EN ETAT D'HYPERTENSION PORTALE DE L'ELIMINATION BILIAIRE DE LA GASTRINE ET DE LA PENTAGASTRINE ETUDE DELA GASTRINEMIE ET DU PSU CHEZ CES ANIMAUX

Nous avons pensé que la constitution d'anastomoses porto-cave (APC) chez le rat pouvait modifier le métabolisme de la gastrine et de la pentagastrine exogène ainsi que celui de la gastrine endogène.

REYNELL (70),le premier, en effectuant une ligature de la veine porte chez le rat, a apporté les preuves hémodynamiques que l'hypertension portale s'accompagne de dérivations hépatiques de type porto cave. La possibilité de développer, chez le rat une hypertension portale entrainant des anastomoses portocaves nous a permis d'entreprendre une étude comparative de l'élimination biliaire de la gastrine et de la pentagastrine chez le rat témoin et chez le rat en hypertension portale.

Enfin nous avons cherché à savoir si, comme c'est fréquemment le cas chez l'homme lors des shunts hépatiques provoqués, un pouvoir gastro-secrétagogue urinaire apparaissait chez les animaux étudiés.

Matériel et Méthodes

A. Matériel

1. Les rats en état d'hypertension portale

Technique expérimentale. Chez des rats de 300 à 350 g, anesthésiés à l'éther on réalise dans un premier temps, après laparotomie médiane sur 4 cm, d'une part une ligature de la veine porte sur une tige de 0,7 mm de diamètre immédiatement enlevée, d'autre part et plus en amont une seconde ligature non serrée autour de la veine porte. Les extrémités des fils non résorbables de cette deuxième ligature sont fixés au plan sous cutané afin de pouvoir dans un second temps, 4 semaines plus tard, réaliser une ligature complète

.../...

du tronc porte. Les rats sont utilisables 8 jours après cette deuxième intervention.

Contrôle de l'efficacité de la technique. Il repose sur des observations macroscopiques, radiologiques, hémodynamiques et histologiques.

- Lors de la réintervention il est constamment constaté : une cirbulation collatérale péritonéale importante, une splénomégalie, une ascite dans la majorité des cas. Une fibrose très importante du pédicule hépatique rend difficile et très hémorragique la ligature définitive du tronc porte.

- La splénoportographie faite chez ces rats a permis de constater : des pressions spléniques supérieures de 2 à 4 cm d'eau à celle trouvées chez les rats témoins, une thrombose complète de la veine porte qui devient sinueuse et irrégulière, une disparition pratiquement complète de la parenchymographie hépatique, un reflux dans les veines gastriques des voies de dérivations par le système cave inférieur et parfois cave supérieur par l'intermédiaire de la veine azygos.

- Tous les rats, juste avant le sacrifice, ont été opérés. On a pu constater chez tous une thrombose complète de la veine port et l'absence de passage hépatique d'un colorant injecté par une veine mésentérique.

- Le fait histologique essentiel, bien que d'intensité modérée, est l'atteinte congestive des éléments veineux, centro-lobulaires, sinusoïdaux et portaux.

La présence cependant de quelques lobules hépatiques normaux l'absence de nécrose et de ballonisation cellulaire permettent de rejeter l'idée d'une atteinte due à un retentissement hépatique d'une stase d'aval.

Ces anomalies permettent d'évoquer l'hypothèse d'une revascularisation à contre courant des vaisseaux veineux par les vaisseaux artériels hépatiques.

2. Le prélèvement de bile

Il s'est fait chez les rats en hypertension portale selon la

.../...

la technique décrite au chapitre précédent pour les rats témoins.

3. Tests biologiques

- L'étude du pouvoir gastro-secrétagogue de la bile de rat en HTP a été faite par la technique de Lai.
- La recherche d'un pouvoir secrétagogue des urines des rats en hypertension portale utilise la même technique. Un PSU positif est défini par une augmentation de 100 % de la sécrétion basale.

4. Substances étudiées

Il s'agit des mêmes lots de gastrine G II purifiée et de pentagastrine que lorsde l'étude précédente.

5. Etude de la libération de gastrine endogène

Les repas tests ont été administrés aux rats par gavage. Chaque repas apporte, sous un volume de 3 ml; 3 grammes d'un mélange constitué de 18 % de protides, 4 % de lipides, 53 % de glucides, des sels minéraux et des vitamines. Le pH du mélange semi-liquide est de 5,8.

B. Méthodes

1. Etude de l'activité gastro-secrétagogue de la bile de rat en état d'hypertension portale recevant de la gastrine ou de la pentagastrine.

Six rats en hypertension portale ont reçu, suivant la technique précédemment décrite, 3,2 µg/kg/h de gastrine G II en 4 injections ou 12 µg/kg/h de pentagastrine suivant le même protocole.

Les échantillons de bile sont recueillis durant l'heure correspondant à la stimulation et injectés à des rats de Lai. Les volumes de bile injectés sont de 0,1 - 0,2 et 0,5 ml.

2. Etude du pouvoir gastro secrétagogue des urines de rats en hypertension portale.

Trois rats opérés et 3 rats témoins sont isolés à des jours

.../...

différents (2 fois) durant 24 heures dans des cages métalliques permettant le recueil des urines. Chaque urine est testée à des volumes de 0,02 0,2 et0,5 ml. Les rats en hypertension portale et les témoins sont à jeûn durant 24 heures ou recoivent 2 repas de la solution de gavage à 12 heure d'intervalle.

3. Le contrôle dela libération de gastrine endogène a été réalisé chez six rats en état d'hypertension portale. Ces animaux mis préalablement depuis 24 heures par groupe de 3 sans nourriture dans des cages de petit volume, ont eu à 3 jours différents des dosages de la gastrinémie par ponction cardiaque une heure après le repas. Une fois des prélèvements successifs ont été faits, 20, 40, 60 minutes après le repas.

Les taux de gastrinémie 1 heure après le repas ont été comparé à ceux trouvés chez 10 animaux témoins mis dans des conditions identiques.

4. Etude comparative des stimulations acides obtenues dans les mêmes conditions d'injection de gastrine et de pentagastrine chez le rat avec ou sans hypertension portale.

Deux groupes de 6 rats en état d'hypertension portale anesthésiés ont été montés suivant la technique de Lai. Ils ont reçu soit 1,6 µg/kg de gastrine G II soit 18 µg/kg de pentagastrine diluée dans de la bile de rat sous un volume de 0,5 ml. Les résultats des stimulations sont comparés à ceux obtenus chez le rat témoin dans des conditions identiques.

Résultats

A. <u>Hypertension portale chez le rat</u>.

Cinquante trois rats ont subi la ligature partielle de la veine porte. Trente six ont pu être réopérés. Seize rats sont morts des suites de la réintervention. Les 20 rats survivants ont été utilisés pour les études définitives.

B. Etude de la bile de rat en hypertension portale recevant de la gastrine ou de la pentagastrine

1. Etude de la cholérèse

Pour les doses utilisées de gastrine et de pentagastrine aucune variation du débit biliaire n'a été constatée par rapport à celui des animaux témoins recevant ou de la gastrine ou de la pentagastrine.

2. Etude du pouvoir gastrosecrétagogue de la bile de rat stimulé par la gastrine ou la pentagastrine

La bile des rats en état d'hypertension portale et ayant reçu 3,2 µg/kg/h de gastrine G II ne stimule pas la sécrétion gastrique des rats de Lai quel que soit le volume de bile injecté (Fig. 8).

La bile des rats en état d'hypertension portale recevant 12 µg/kg/h de pentagastrine stimule la sécrétion du rat de Lai (Fig. 4). Les résultats sont identiques à ceux obtenus chez les rats témoins pour chacun des volumes de bile considérés.

C. Etude du pouvoir gastro-secrétagogue des urines de rat en état d'hypertension portale à jeûn et après repas.

Le tableau I résumé les résultats obtenus chez le rat HTP à jeûn et chez le rat HTP et le rat témoin après repas d'épreuve. Deux fois sur 6 nous avons trouvé un PSU positif chez le rat HTP à jeûn. Après repas 6 fois sur 6 le PSU a été franchement positif avec une dose 10 fois plus faible.

D. Contrôle de la libération de gastrine par un repas d'épreuve chez le rat en état d'hypertension portale.

Dans nos conditions expérimentales (rats n'ayant pas accès à la nourriture mais non rigoureusement à jeûn) le repas d'épreuve n'a pas permis de mettre en évidence une différence dans la libération

de gastrine entre les animaux témoins et ceux HTP, le prélèvement étant fait 1 heure après le repas (Tableau II). Le groupe de 6 rats controlés à la 20è, 40è et 60è minute après repas n'a pas montré de libération précoce de gastrine, la flèche se situe soit à la 40è soit à la 60è minute après repas (Fig. 9).

E. Etude du débit acide gastrique du rat en hypertension portale, stimulé par la gastrine et la pentagastrine.

Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez le rat de Lai témoin, recevant les stimulants dilués dans de la bile fraiche (Tableau III). Le débit acide basal des rats ayant des anastomoses porto-cave spontanées n'est pas différent de celui trouvé dans un groupe témoin.

La stimulation par 18 µg/kg de pentagastrine donne une réponse identique, quel que soit le groupe de rats considéré (HTP et témoins 260 %). Par contre une stimulation par 1,6 µg/kg de gastrine G II donne une réponse moins intense de 30 % et significativement différente à .01 dans nos deux groupes.

Discussion

Les études faites sur des rats en état d'hypertension portale, assimilables à des APC, nous permettent de noter que la cholérèse n'est pas modifiée lorsqu'il existe des shunts hépatiques. La gastrine et la pentagastrine ne font pas varier le débit biliaire. La présence de shunts hépatiques ne modifie pas l'apparition du stimulant dans la bile lors de perfusions de pentagastrine et son absence lors perfusions de gastrine. Ce résultat ne permet toutefois pas d'éliminer l'hypothèse émise par TEMPERLEY (80) suivant laquelle la gastrine subirait une transformation au niveau du foie.

Dans nos conditions expérimentales chez des rats anesthésiés la sécrétion acide basale n'est pas modifiée par ce type d'intervention. Nous ne pouvons savoir si ce résultat s'oppose vraiment à celui obtenu par BEL chez le rat après APC provoquée. En effet c'est sur des rats éveillés que cet auteur constate une augmentation précoce du volume et du débit acide libre. De même nous n'avons pas trouvé

.../...

de différence dans la réponse acide à une dose supramaximale de pentagastrine ou de gastrine ; alors que, d'après les résultats obtenus par ECTORS (25) chez le chien éveillé, il est possible d'obtenir une stimulation maximale augmentée après APC.

Une substance gastro-secrétagogue apparait dans les urines des rats porteurs d'APC spontanées et est plus importante (10 fois) après libération de gastrine endogène par un repas. On peut s'interroger sur l'origine et la nature d'une telle substance. BONFILS (8) a tout d'abord montré chez des sujets ayant un syndrome de Zollinger Ellison, l'existence d'un pouvoir gastro-secrétagogue urinaire en pré et per-opératoire; ce PSU disparaissait en post opératoire. Les travaux de MOORE confirment ces résultats (57). Ce PSU serait donc en rapport avec une forme encore active de la substance responsable de l'hypersécrétion gastrique : la gastrine. Un parallélisme certain peut être évoqué entre des états d'hypergastrinie et l'apparition d'un PSU (tumeur pancréatique,8, anémie de Biermer, 84, sténose du pylore). La nature de cette substance dans le cas des tumeurs de Zollinger Ellison semble proche de l'hormone antrale (GREGORY).

BONFILS et al. (9) ont trouvé dans de nombreux cas pathologiques des PSU positifs : 15 % des ulcéreux bulbaires à sécrétion élevée ; 40 % des pancréatites chroniques à sécrétion sub-normale, 85 % dans les suites opératoires des APC provoquées. SCHMIDT (73) montre une positivité chez le cirrhotique non porteur d'APC chirurgicale, sans qu'il existe de corrélation avec la gravité de la cirrhose.

Nos résultats chez le rat en hypertension portale sont en accord avec les tests faits chez l'homme. D'une part on trouve un PSU positif après APC et d'autre part sa positivité augmente après repas. L'unicité ou la pluralité des substances à l'origine du PSU mérite d'être discutée, compte tenu des situations très variées dans lesquelles on trouve un PSU, l'hypergastrinie n'étant pas évidente ou prouvée dans tous les cas précités.

III. ETUDE BIOCHIMIQUE DES CONSTITUANTS DU FACTEUR GASTRO-SECRETAGOGUE URINAIRE CHEZ L'HOMME PORTEUR D'ANASTOMOSE PORTO-CAVE CHIRURGICALE

Matériel et Méthodes

A. Les sujets étudiés

Les caractéristiques assez proches des deux malades sont résumées dans le tableau VI. Il est à noter que le prélèvement des urines s'est fait plus d'un an après l'intervention , qu'aucun des deux malades n'a présenté de nouvelle complication hémorragique depuis cette date, et qu'il n'existe enfin aucun signe biologique d'insuffisance rénale lors de l'étude.

B. Prélèvement des urines

Un pool commun de 40 litres d'urine a été recueilli. Conservé à 4°C il a été traité le plus rapidement possible.

C. Tests biologiques de l'activité secrétagogue gastrique

Ils ont été effectués sur des rats opérés suivant la technique de Laï et ils servent de contrôle tout au long du fractionnement biologique.

D. Technique biochimique

Elle comporte 5 temps principaux :

- la précipitation par le sulfate d'ammonium d'un extrait brut ;
- la purification par chromatographie sur tamis moléculaire Séphadex G 50. Le chromatogramme est établi d'après l'absorption UV à 278 nm.

- l'extraction chloroformique de la fraction biologiquement active et la purification de l'extrait sur Biogel P_2 avec lecture de l'absorption UV à 278 nm.

- l'électrophorèse de la fraction biologiquement active.

- l'analyse des acides aminés pratiquée suivant la méthode de STEIN et MOORE sur auto-analyseur Technicon

L'étude radioimmunologique de la gastrine a été faite sur le produit final par J.P. ACCARY (2) en utilisant la méthode de YALOW et BERSON (7). Le matériel antigénique est fourni par le cobaye immunisé par un extrait d'antre de porc. Les résultats sont comparés à l'activité biologique du produit (stimulation gastrique).

Résultats

Après isolement sur Séphadex G 50, une seule fraction supporte l'activité biologique, elle est éluée avec un coefficient d'élution de 3,3 (coefficient d'élution au maximum de DO du pic/le volume mort de la colonne). Après purification sur Biogel P_2 le coefficient d'élution est de l'ordre de 2.

Au cours de l'électrophorèse la fraction active biologiquement migre dans la zone des acides aminés neutres.

L'analyse des acides aminés de cette fraction active a été faite sur une partie aliquote correspondant à 22 litres d'urine. Le tableau IV donne les résultats.

Enfin la recherche en radioimmunologie de la gastrine montre une très faible immunoréactivité de l'ordre de 0,034 pg rapporté à 1 ml d'urine. Cependant, il est à noter que l'activité biologique est conservée. On obtient lors de l'injection de l'équivalent de 1 ml d'urine des réponses de 230%, 240% et 170% de la sécrétion basale et pour 2 ml d'urine 300%.

Discussion

L'origine de la substance gastro-secrétagogue retrouvée dans les urines de sujets porteurs d'anastomose porto-cave est discutée. On a supposé qu'il pourrait s'agir de gastrine, non détruite par le foie dans le cas des shunts hépatiques. Or si l'on sait que la gastrine n'est pas plus avant shunt, qu'après shunt, éliminée sous forme physiologiquement active par voie biliaire, on ignore tout des modifications qu'elle peut subir lors de son transit hépatique.

Par contre l'étude biochimique des urines permet de confirmer que le gastro-secrétagogue urinaire n'a apparemment pas de rapport avec le métabolite de la gastrine que l'on retrouve dans les urines de sujets ayant un syndrome de Zollinger-Ellison ou une anémie de Biermer, bien que dans ces cas les techniques d'extraction utilisées ne soient pas totalement identiques. En effet de nombreux points les différencient. Le poids moléculaire de cette substance est différent de la gastrine selon les résultats obtenus en chromatographie. Au cours de l'électrophorèse le dérivé migre dans la zone des acides aminés neutres alors que la gastrine reste dans la zone acide. Son comportement sur aminoéthylcellulose montre qu'il est très peu retenu par rapport à la gastrine (Tableau IV). Les acides aminés de ce dérivé diffèrent notablement de ceux de la gastrine ; certains pourraient provenir d'impuretés, ce qui rend l'analyse des rapports entre chaque acide aminé difficile. Mais on peut noter la présence d'une grande quantité de glycocolle, de sérine, et d'acide glutamique et l'absence de méthionine. Enfin l'étude radioimmunologique faite avec des anticorps anti-gastrine montre l'absence quasi totale d'affinité de la substance isolée sur les anticorps ; alors que cette substance garde une activité biologique sur la sécrétion acide gastrique. Par contre, ce gastro-secrétagogue urinaire présente une identité de structure avec la substance gastro-secrétagogue urinaire isolée et purifiée par les mêmes techniques chez deux malades atteints de pancréatite chronique et dont le PSU était également positif (Tableau V).

CONCLUSIONS

Nous avons confirmé chez le rat anesthésié l'exsitence d'une élimination de la pentagastrine dans la bile sous une forme biologiquement active, par la recherche de l'action stimulante sur la sécrétion gastrique. Par les mêmes méthodes nous avons trouvé un résultat négatif avec la gastrine. La gastrine possède dans nos conditions expérimentales un devenir différent de celui de son homologue biologique. De plus nous avons montré que les doses de gastrine et de pentagastrine utilisées n'ont aucune action sur la cholérèse.

Chez le rat, la ligature complète de la veine porte, entraine une hypertension portale et des anastomoses porto-cave spontanées. Elle nous a permis d'envisager les modifications qu'entraine ce montage sur le métabolisme dela gastrine exogène et de la pentagastrine et sur le métabolisme de la gastrine endogène libérée par un repas.

Nous avons montré que la présence d'anastomoses porto-cave spontanée ne modifie pas les résultats trouvés sur l'animal intact absence d'action sur la cholérèse dela gastrine et de la pentagastrine, élimination de ces substances dans la bile sous forme biologiquement active pour la seule pentagastrine.

Nous avons noté chez les rats porteurs d'APC spontanées l'apparition d'une substance à pouvoir gastro-secrétagogue urinaire (PSU). Après repas cePSU est 10 fois plus important qu'à jeûn. Chez ces rats la preuve de la relation hypergastrinie-PSU n'a pu être apportée. Nous avons recherché l'origine de cette substance chez l'homme porteur d'APC. Pour cela une analyse chimique des peptides responsables de la substance gastro-secrétagogue a été entreprise sur 40 litres d'urine dedeux sujets porteurs d'APC chirurgicale et ayant un PSU positif.

Deux arguments permettent de penser que cette substance

.../...

gastro-secrétagogue urinaire n'a apparemment aucun rapport avec un métabolite de la gastrine. L'analyse des acides aminés montre l'absence de méthionine qui existe dans la gastrine. L'activité biologique est conservée ; nous n'avons pas pu par radioimmunologie mettre en évidence une quantité de gastrine compatible avec l'activité biologique trouvée. Enfin, les résultats obtenus avec la même technique biochimique, chez deux sujets porteurs de pancréatite chronique à PSU positif, permettent de penser qu'il existe une identité chimique entre substance responsable du PSU de l'APC et de la pancréatite chronique. Dans les urines du syndrome de Zollinger Ellison et de l'anémie pernicieuse il a été trouvé un métabolite possèdant les constituants du tétrapeptide C-terminal de la gastrine.

e

Tableau I

	VOLUME D'URINE (ml)		
	0.5	0.2	0.02
6 Rats Témoins après repas		6 -	6 -
6 Rats HTP à jeûn	6 - -10%	2 + 100% 2 ± 60% 2 -	6 -
6 Rats HTP après repas		5 - -40%	6 ++ 120%

ETUDE DU PSU DES RATS TEMOINS ET EN HTP
A JEUN ET APRES REPAS

Tableau II

	Avant repas de gavage	1 heure après repas de gavage
16 Rats HTP	73,4 ± 8,2	89,6 ± 12,6
9 Rats témoins	74 ± 10,5	114 ± 9,4

ETUDE DES GASTRINEMIES (pg/ml)

CHEZ LE RAT HTP ET LE RAT TEMOIN

Tableau III

	Rats témoins	Rats HTP
Augmentation du débit en pic 10' stimulé à la Pentagastrine diluée dans la bile 18µg/kg	5,5 ± 0,34 (µEq/10' ± 1 SE)	5,8 ± 1,3 (µEq/10' ± 1 SE)
Augmentation du débit en pic 10' stimulé à la Gastrine G II diluée dans la bile 1,6 µEq/kg	7,8 ± 0,75 (µEq/10' ± 1 SE)	5,2 ± 0,7 (µEq/10' ± 1 SE)
Débit basal en µEq/10'	2,1 ± 0,4	2,3 ± 0,4

COMPARAISON DES REPONSES A LA GASTRINE ET
A LA PENTAGASTRINE
CHEZ DES RATS à HTP ET DES RATS TEMOINS

Tableau IV

	APC	GASTRINE
G 50	1260 - 1428 ml	800 - 900 ml
P 2	73 - 94 ml	45 - 50 ml
AE	48 - 57 ml	240 - 260 ml

ACIDES AMINES

	Nanomoles	Résidus
ASP	58	1
THR	39	-
SER	118	-
GLU	88	6
PRO	28	1
GLY	115	2
ALA	66	1
VAL	25	-
CYST	-	-
MET	-	1
ILE	-	-
LEU	40	1
TYR	14	1
PHE	13	1
LYS	28	-
HYST	16	-
ARG	14	-

TABLEAU COMPARATIF DES ELUTIONS SUR COLONNE.

Tableau V

	APC	PANCREATITE	
G 50	1260 - 1420 ml 1260 - 1356 ml	1244 - 1452 ml	1280 - 1360 ml 1350 - 1500 ml 1320 - 1600 ml
P 2	73 - 94 ml	100 - 117 ml	105 - 119 ml
AE	48 - 57 ml	42 - 57 ml	48 - 60 ml

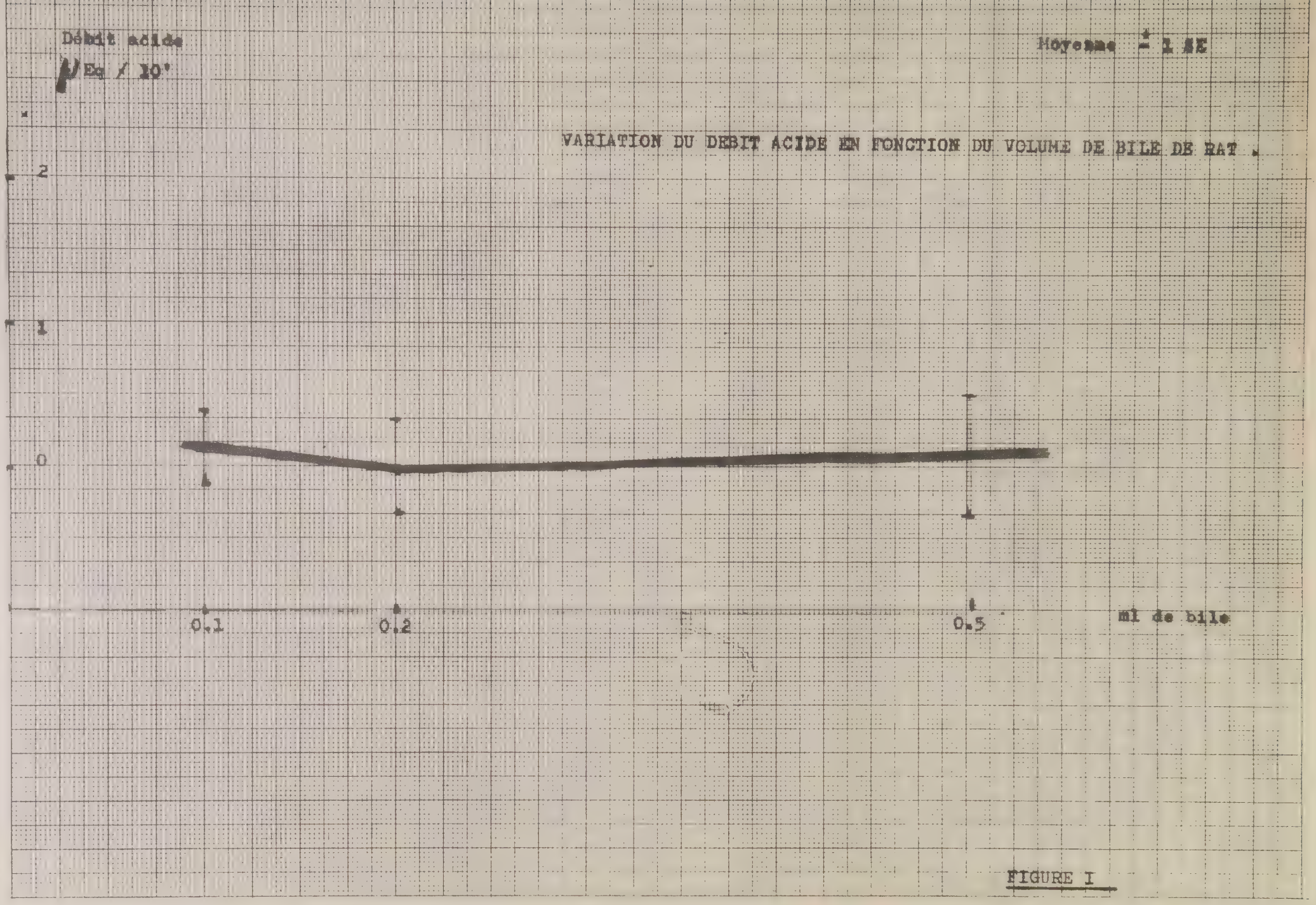
ACIDES AMINES
(nanomoles)

ASP	58	9	21
THR	39	8,7	21
SER	118	19	64
GLU	88	14	53
PRO	28	4	6
GLY	115	24	61
ALA	66	13	27
VAL	25	3	9
CYST	-	-	-
MET	-	-	-
ILE	-	-	-
LEU	40	7	22,2
TYR	14	3	6
PHE	13	3	6
LYS	28	7,7	15
HYST	16	3,5	12
ARG	14	5,5	3,9

TABLEAU COMPARATIF DES ELUTIONS SUR COLONNE

Tableau VI

NOM	LEC...	DEO...
Age lors de l'étude	55 ans	61 ans
Type de cirrhose	Micronodulaire d'origine ethylique	
Complication motivant l'intervention	Hémorragie digestive	
Type d'intervention	Anastomose porto-cave termino-latérale sans artérialisation	
Evolution depuis l'intervention	1 an : ictère Encéphalopathie	3 ans ascite Ictère.
Bilan rénal	urée : 0,30 g/l créatinémie : 9 mg/l	urée 0,15 g/l créatinémie 11 mg/l



VARIATION DU DEBIT ACIDE EN FONCTION DU VOLUME DE BILE DE RAT .

FIGURE I

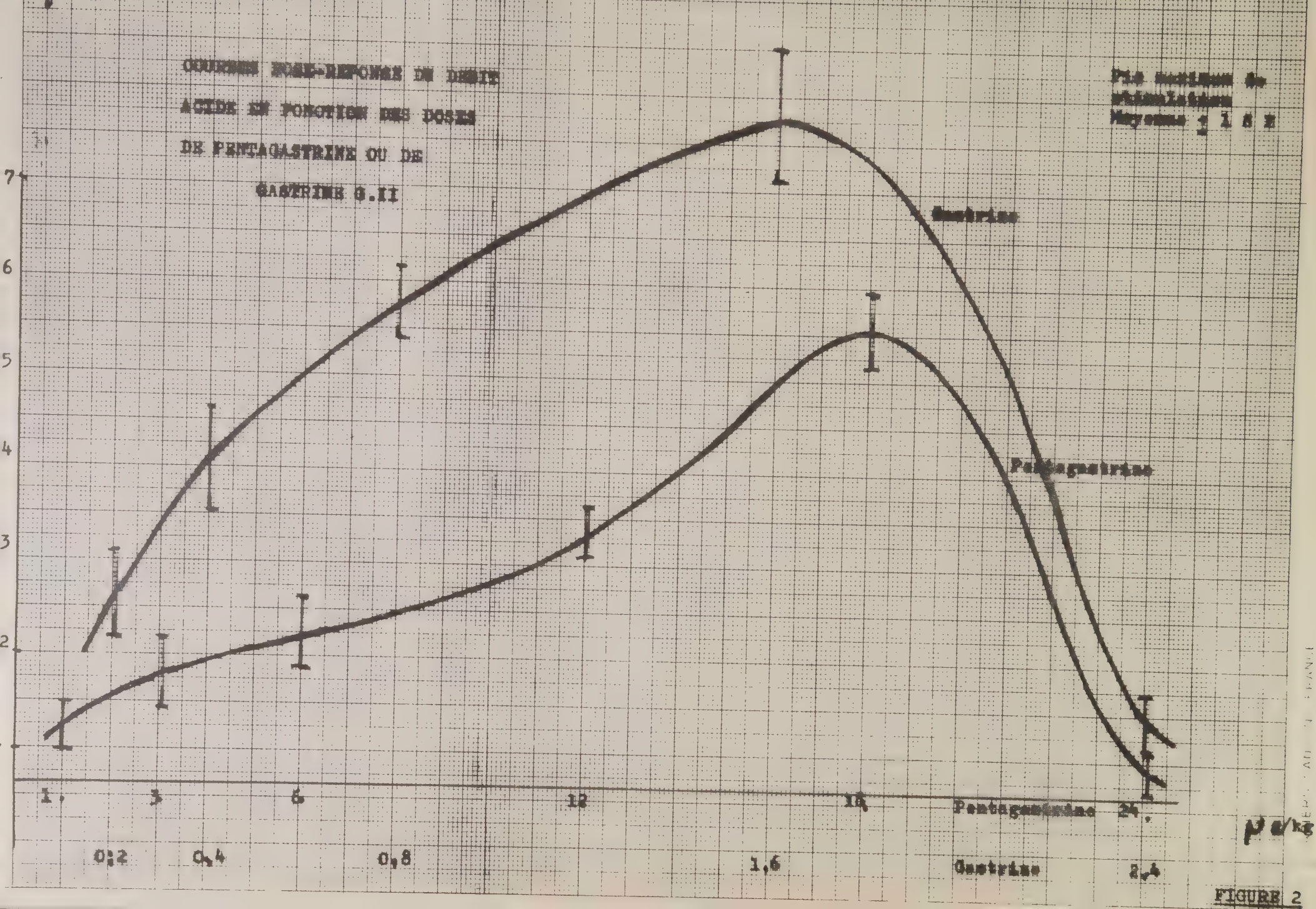
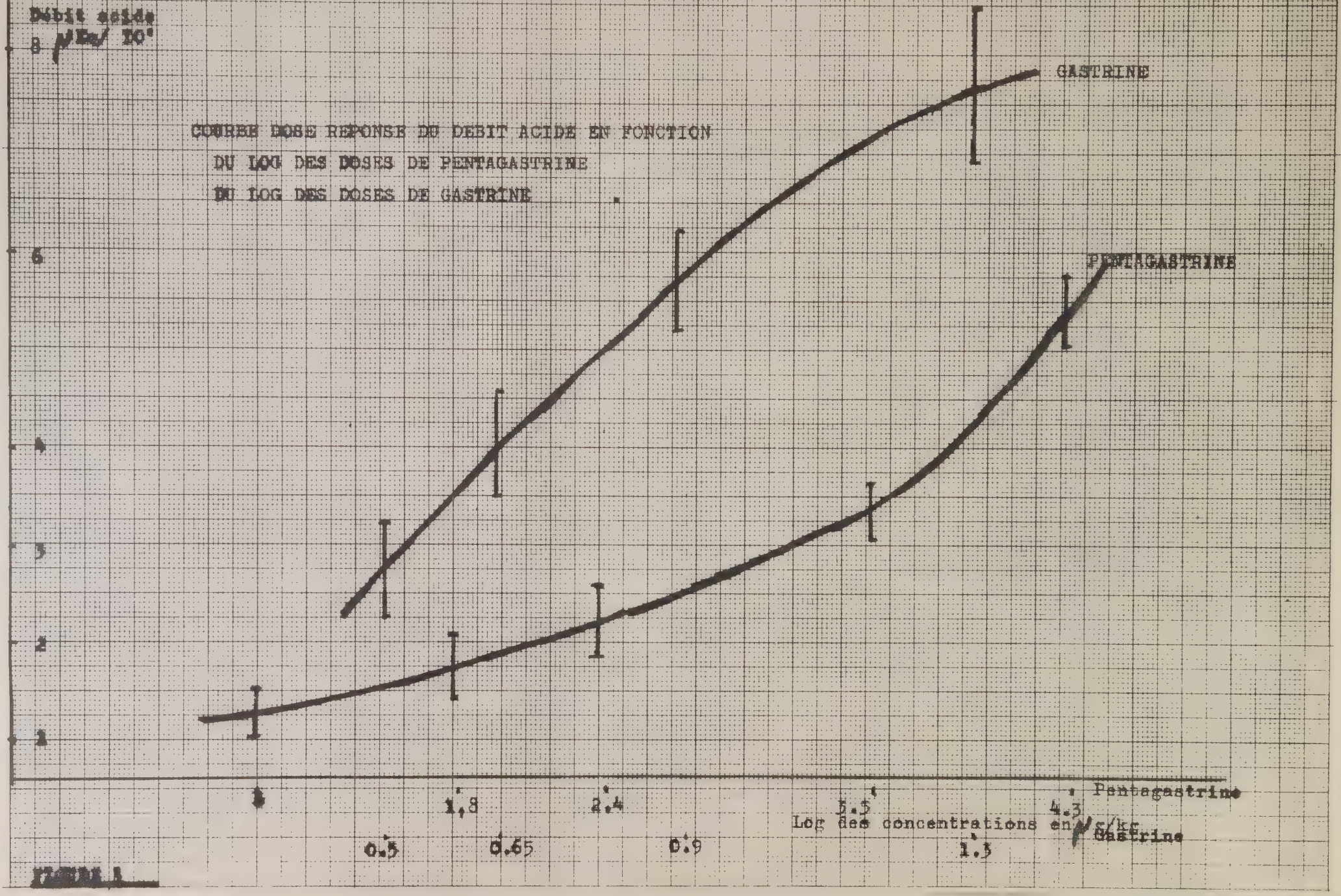

COURBES DOSE-REPONSE DU DEBIT ACIDE EN FONCTION DES DOSES DE PENTAGASTRINE OU DE GASTRINE 0.II
Gastrine
Pentagastrine
7
6
5
4
3
2
1
3
6
12
24
0,2
0,4
0,8
1,6
2,4
Gastrine

FIGURE 2



COURBE DOSE REPONSE DU DEBIT ACIDE EN FONCTION
DU LOG DES DOSES DE PENTAGASTRINE
DU LOG DES DOSES DE GASTRINE

FIGURE 1

PAPIER CANSON FRANCE

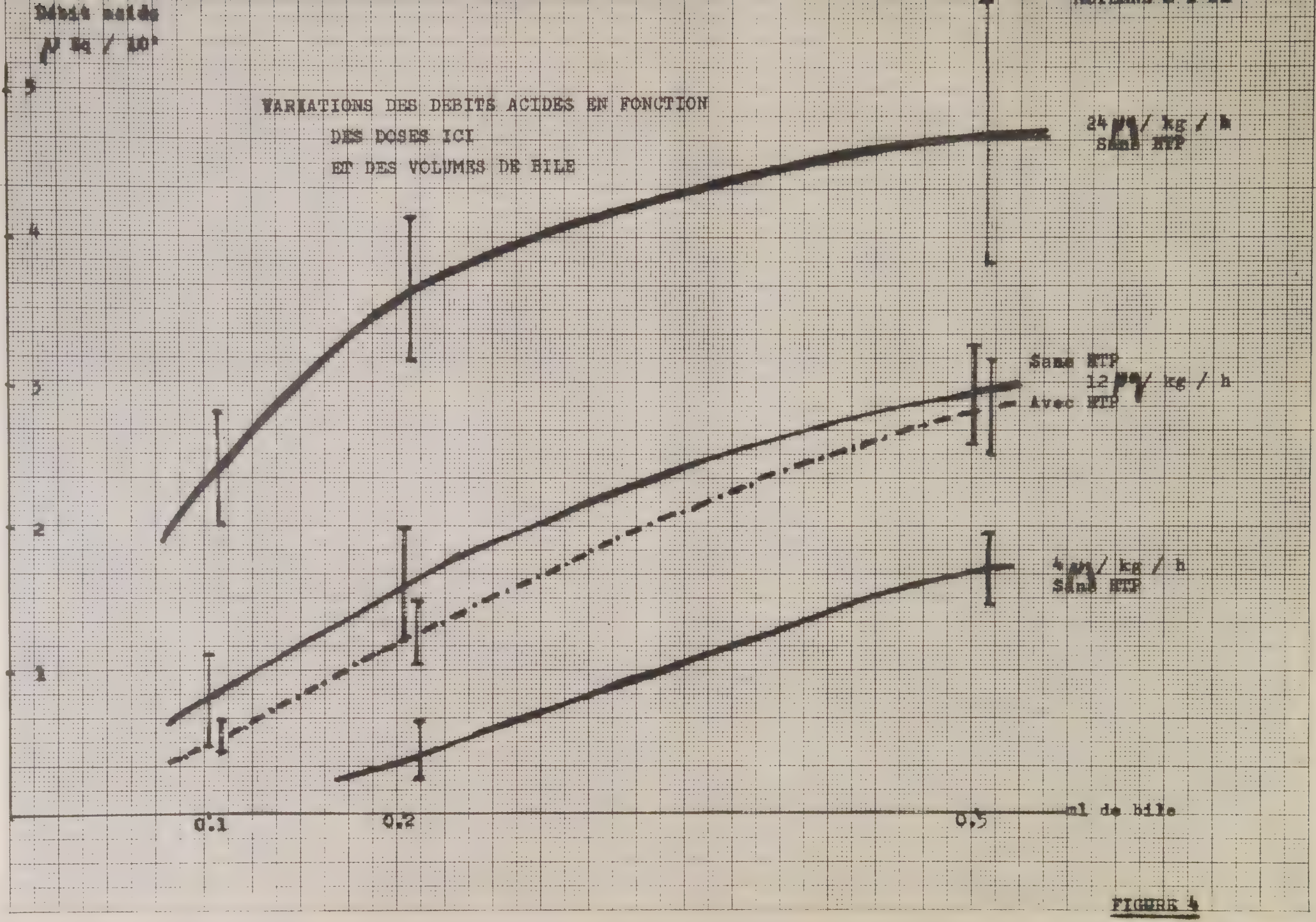

Débit acide
µ Eq / 10'
5
4
3
2
1
VARIATIONS DES DEBITS ACIDES EN FONCTION
DES DOSES ICI
ET DES VOLUMES DE BILE
24 µEq / kg / h
Sans HTP
Sans HTP
12 µEq / kg / h
Avec HTP
4 µEq / kg / h
Sans HTP
0.1
0.2
0.5
ml de bile

FIGURE 4

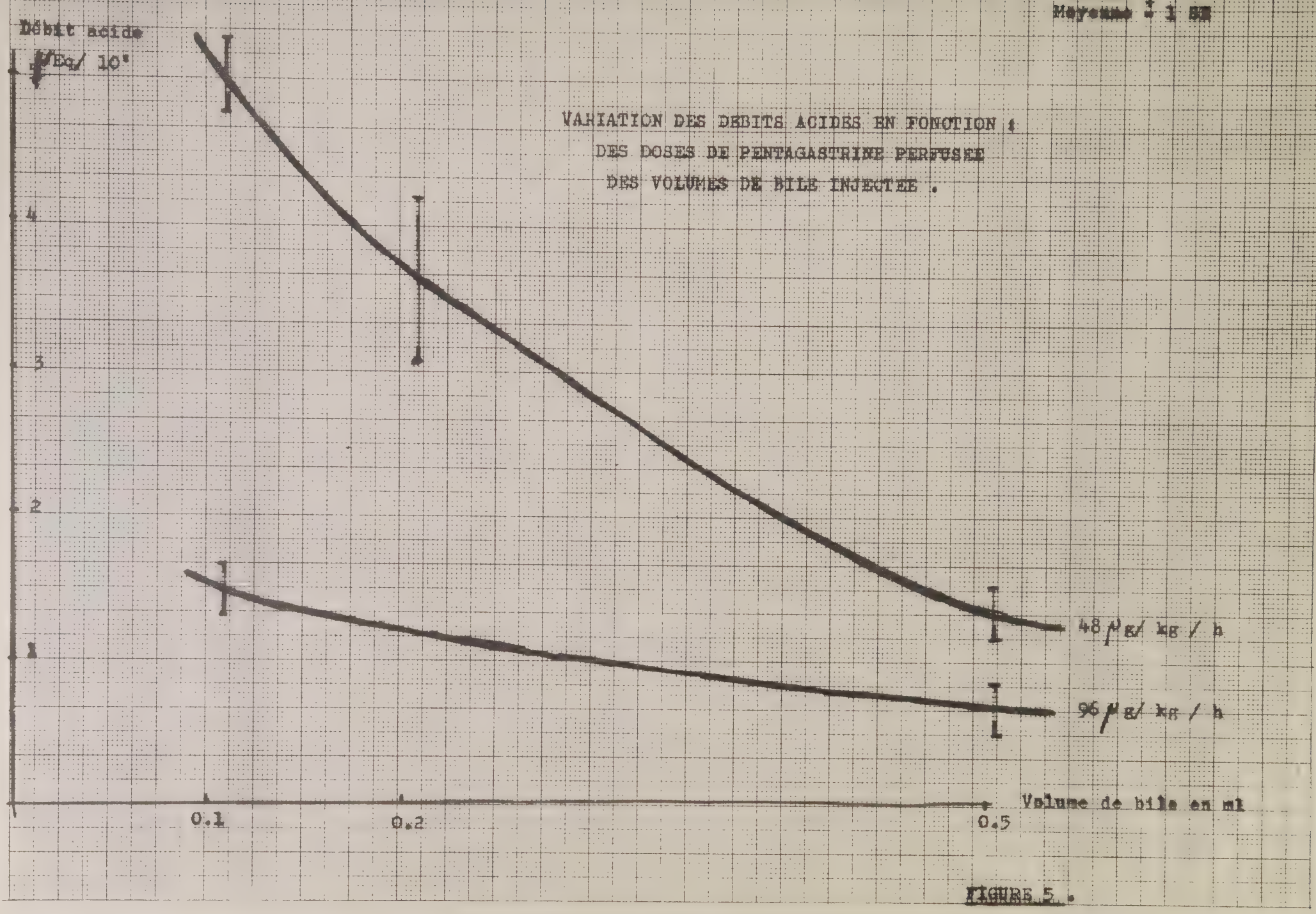
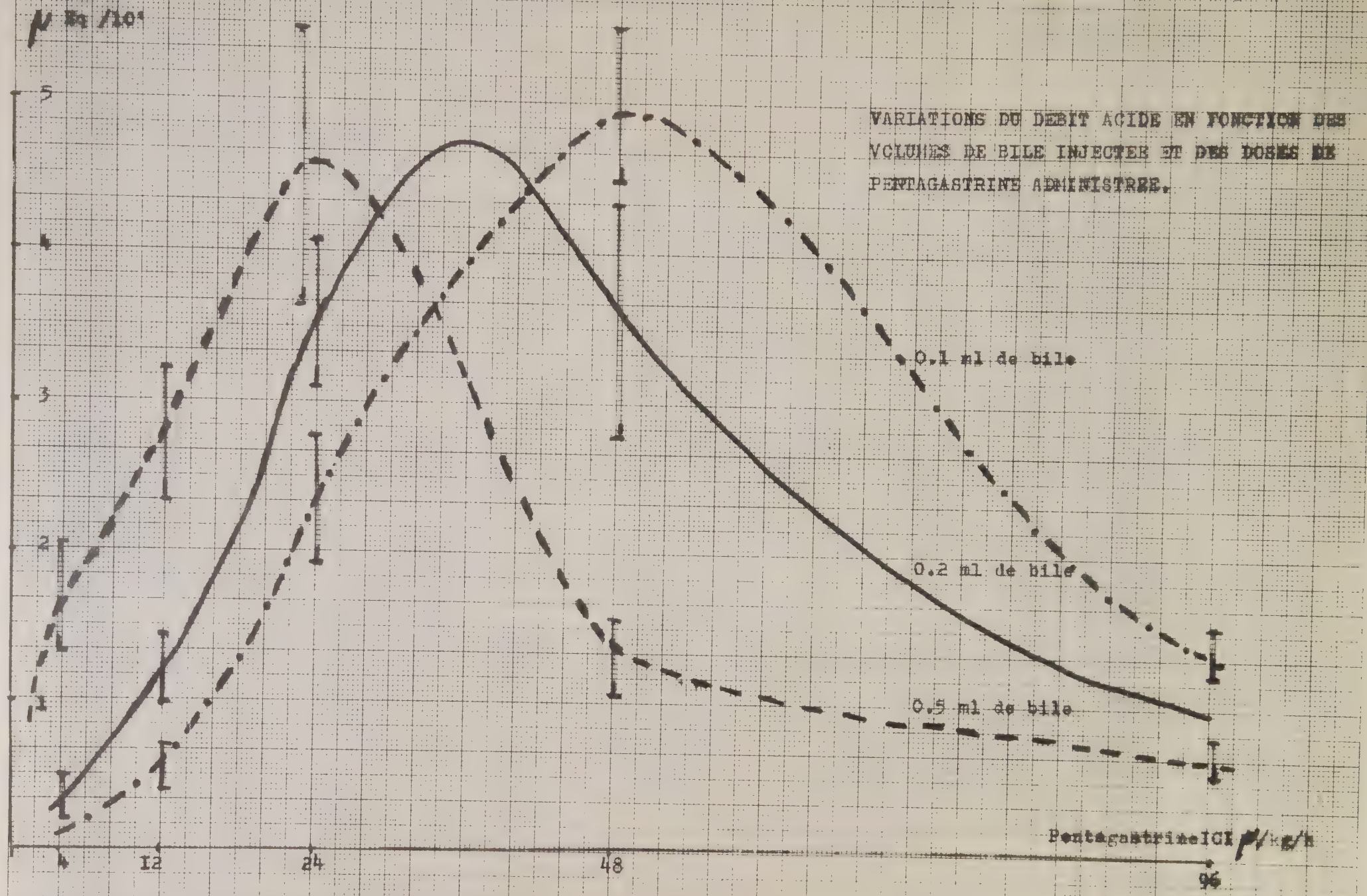

Moyenne ± 1 SE
Débit acide
µEq/ 10'
VARIATION DES DEBITS ACIDES EN FONCTION :
DES DOSES DE PENTAGASTRINE PERFUSEE
DES VOLUMES DE BILE INJECTEE .
4
3
2
1
48 µg/ kg / h
96 µg/ kg / h
Volume de bile en ml
0.1
0.2
0.5

FIGURE 5 .



VARIATIONS DU DEBIT ACIDE EN FONCTION DES VOLUMES DE BILE INJECTEE ET DES DOSES DE PENTAGASTRINE ADMINISTREE.

FIGURE 6.

Débit acide

μ Eq / 10'

Moyenne ± 1 SE

VARIATION DES DEBITS ACIDES EN FONCTION
DES VOLUMES DE BILE INJECTEE
ET DES DOSES DE GASTRINE 0 II PERFUSEE

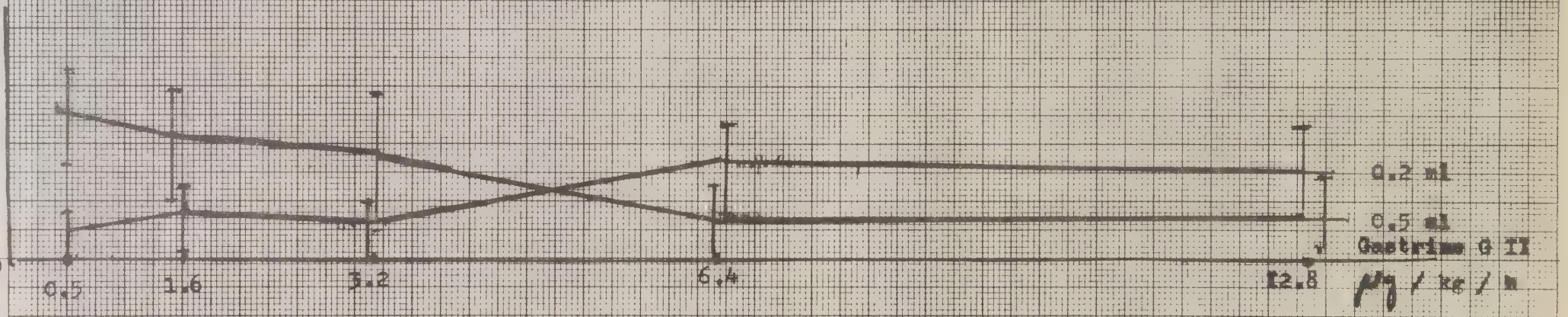


FIGURE 2

Tous droits réservés © Archives Nationales

Débit acide
μ Eq / 10 '

Moyenne $\pm$ 1 SE

VARIATION DES DEBITS ACIDE EN FONCTION DES VOLUMES DE BILE

DE RATS STIMULES PAR 3.2 μg/ Kg/ h DE GASTRINE G II

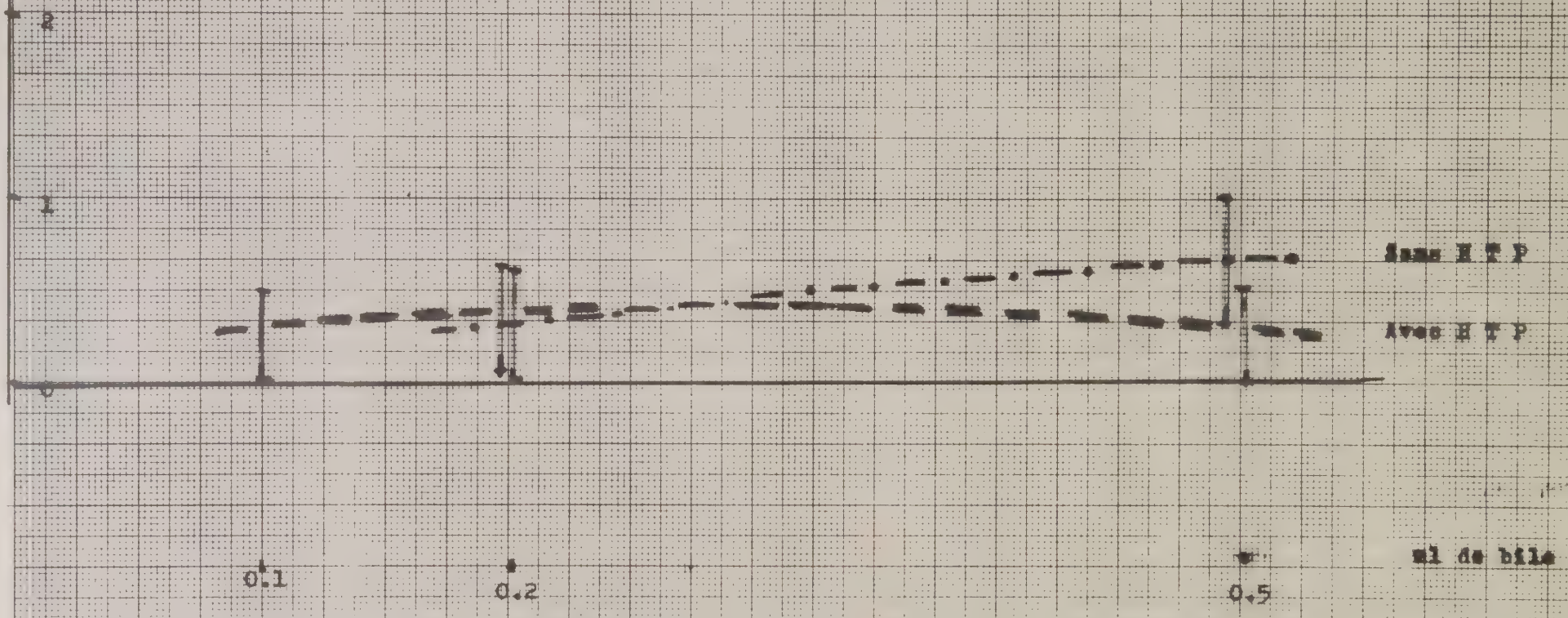


FIGURE 8

Ng / ml

GASTRINEMIE PROVOQUEE CHEZ DES RATS EN N.T.P PAR UN REPAS DE GAVAGE .

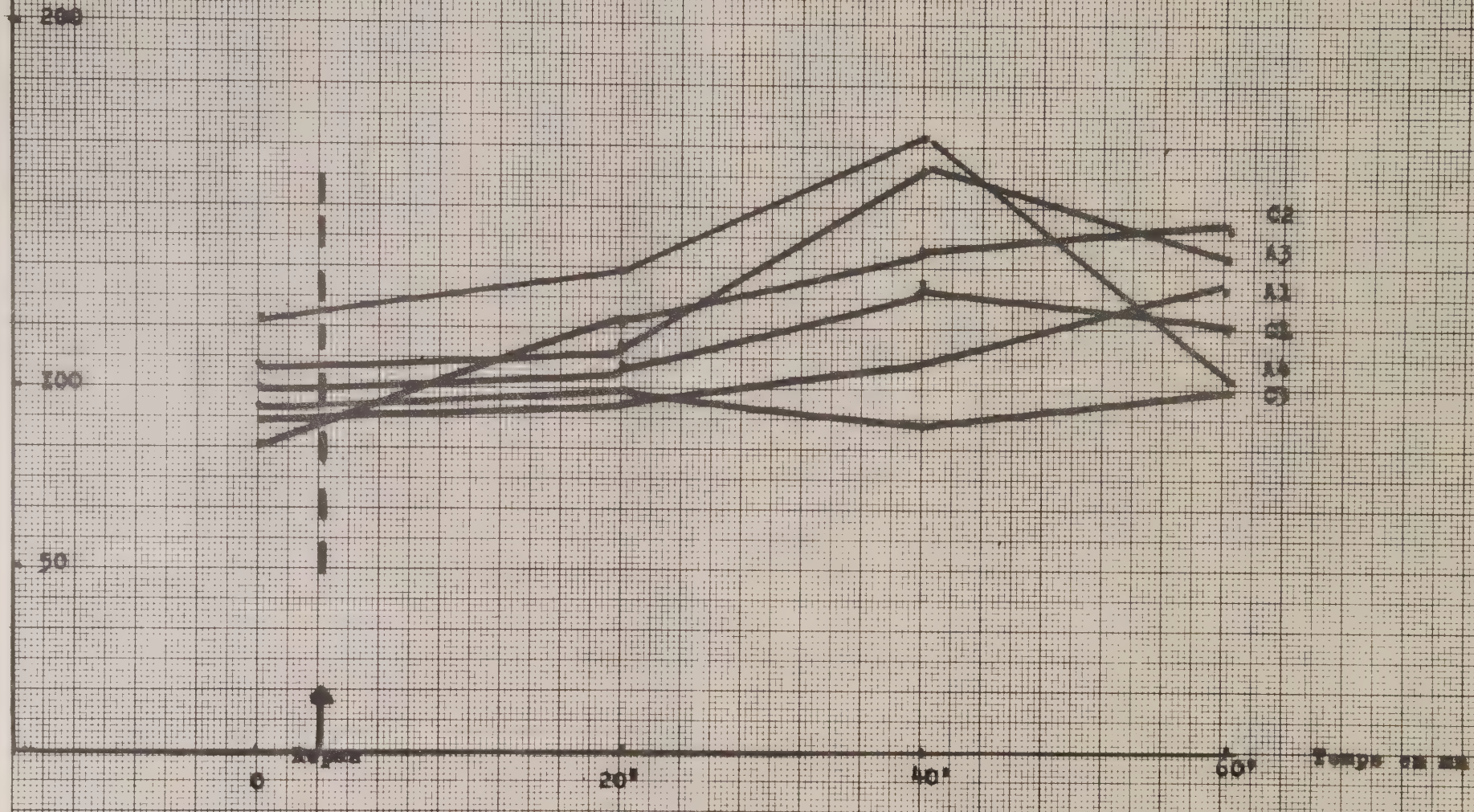


FIGURE 9

LES PAPIERS LANSON FRANCE

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT AG, ROSEN H, ORLOFF MJ
   Site of origine of the hormone responsible for gastric hypersecretion in human with portacaval shunts
   Surg Forum, 1970, 9, 340-343

2. ACCARY JP, DUBRASQUET M, BONFILS S.
   Dosage radioimmunologique de la gastrine chez l'homme et chez l'animal.
   Presse Med, 1973, 1, 48

3. ANREP GB, BARSOUM GS, TALAAT M
   Release of histamine by the liver.
   J Physiol (Lond), 1953, 120, 419

4. BEAUGIE JM
   Effect of some gastrin like polypeptides on hepatic bile flow
   Surg Res Soc, 1970, 29, 387

5. BEL A, LEVRAT R,NESMOZ J, FAYOLLE JM
   Les modifications gastriques provoquées par l'anastomose porto-cave chez le rat.
   Biol Gastroenterol (Paris), 1968, 2, 123-136

6. BENDETT RJ, FRITZ L, DONALDSON RM
   Gastric acid secretion after parenterally and intragastrically administered histamine in patients with portocaval shunt.
   N Engl J Med , 1963, 268,511-516

7. BERSON SA,YALOW RS
   Radioimmunoassay in gastroenterology
   Forum Paris, Avril 1972

8. BONFILS S, BADER JP
   Le diagnostic précoce du syndrome de Zollinger-Ellison par le test PSU
   Médecine et Hygière, 1968, 719, 1-6

9. BONFILS S, BADER JP, DUBRASQUET M, LAMBLING A
   Dépistage dans les urines humaines de substances excitant la sécrétion gastrique du rat.
   C R Soc Biol (Paris), 1963, 157, 259-263

10. BONFILS S, BADER JP, LEGER L, BOURY G, BERNADES P, DUBRASQUET M
Etude du pouvoir secrétagogue urinaire après anastomose porto-cave.
Presse Med, 1967, 75, 2385-2396

11. BROWN GE, FAUSTINA GE, ORLOFF M.J.
Humoral mediation of the intestinal phase of gastric secretion.
Surg Forum, 1967, 18, 298-300

12. CARBANEL C,KLEINKNECHT D., JUNGERS P.
Hémorragies digestives au cours de l'insuffisance rénale aigue.
Presse Med, 1972, 3, 171

13. CASTANEDA A , GRIFFEN WO, NICOLOFF D, LEONARD AS, WAN GENSTEEN OH
Antral hyperfunction following portacaval shunt
Surg Forum 1960, 11, 349-351

14. CASTANEDA A, GRIFFEN WO, NICOLOFF OM, STONE NH, LEONARD AS
The role of the small intestine in gastric hypersecretion following portacaval shunt.
J Surg Res, 1961, 1, 221-224

15. CHILD CC
III. Discussion of JS CLARKE
Peptic ulcer following portacaval shunt.
Ann Surg, 1958, 148, 551

16. CLARKE JS,COSTARELLA R, WARD S
Gastric secretion in the fasting state and after antral stimulation in patients with cirrhosis and with portacaval shunts.
Surg Forum, 1958, 9, 417-420

17. CLARKE JS, MILLER I, McKISSOCK PK
Increased acid secretion from Heidenhain pouches by shunting venous blood arount the liver.
Arch Surg, 1966, 92, 653-656

18. CLENDINNEN BG, DAVIDSON WD, REEDER DD, JACKSON BM, THOMPSON JC
Renal uptake and excretion of gastrin in the dog.
Surg Gynecol Obst, 1971, , 1039-1043

19. CLENDINNEN BG, REEDER DD, JACKSON BM, MILLER JH, THOMPSON JC
Effect of portacaval shunting on postprandial serum gastrin levels in dogs.
Surg Forum, 1970, 9, 339-340

20. CORNISH PG, SILEN W, EISEMAN B, WOODS LP
Further studies on the mechanism of gastric hypersecretion after portacaval shunt.
Surg Forum, 1960, 11, 351-353

21. DAY SB, SZETLE AM, SKORYNA SC
Tissue and blood histamine levels after protacaval shunt.
Surg Forum, 1963, 14, 80

22. DELANAY JP, GOODALE RL, CHENG J, WANGENSTEEN OM
Portocaval shunting and upper gastrointestinal blood flow
J A Med Ass, 1965, 192,385-386

23. DOYLE D
Gastric erosions and gastro-intestinal bleeding in rats with portocaval anastomosis.
Br J Exp Pathol, 1969, 50, 196-199

24. DUBUQUE IJ, MULLIGAN LV, NEVILLE EC
Gastric secretion and peptic ulceration in the dog with portal obstruction.
Surg Forum, 1958, 8, 208-211

25. ECTORS P, LIMBOSCH JM, DE GRAEF J
Physiopathologie de l'hypersécrétion gastrique après anastomose porto-cave.
Acta Gastroenterol Belg, 1971, 34, 232-240

26. ERLINGER S, DHUMEAUX D, BENHAMOU JP, FAUVERT R
La sécrétion biliaire du lapin.
Rev Fr Etud Clin Biol, 1969, 14, 144

27. FISCHER JE, SNYDER SH
Increased gastric synthesis of histamine: a possible mechanism for the gastric acid hypersecretion following portacaval shunt.
Fed Proc, 1965, 24, 1334-1340

28. FLAISSIER J, BONNEFOND A, ACCARY JP, BONFILS S
L'exploration fonctionnelle gastrique au cours de 20 cas de pancréatites chroniques.
Arch Fr Mal App Dig, 1972, 61, 111

29. FREDERIK PL, SIZER JS, OSBORNE MP
Relation of massive bowel resection to gastric secretion.
N Engl Surg Soc, 1964, 45, 89

30. GILLESPIE IE, GROSSMAN MI
Gastric secretion of acid in response to portal and systemic venous injection of gastrin.
Gastroenterology, 1962, 43, 189-192

31. GREGORY RA
Gastric secretory responses after portal venous ligation
J Physiol (Lond), 1958, 144, 123-137

32. GRIFFEN WO, SLESH MZ, MOONEY CS
Gastric secretagogues following portocaval shunting
Surgery, 1969, 1, 111-117

33. HALLENBECK GA, VOLLAEGER EE, ADSON MA, GAGE RP
Results after portal systemic shunts in 120 patients with cirrhosis of the liver.
Surg Gyn Obstet, 1963, 116, 435-442

34. HART JC, CLARKE JS
The effect of the liver on secretion.
Am Surg, 1959, 25, 857-859

35. HAYASHI K, RHEAULT ML
The effect of splenocaval shunt on gastric secretion and liver function as compared with other shunting procedures in the dogs.
Surgery, 1968, 64, 1084-1091

36. HEIN MF, SILEN W, SKILLMAN JJ, HARPER HA
The effect of portocaval shunting on gastric secretion in cirrhotic dogs.
Gastroenterology, 1963, 44, 637-641

37. HOWE CW, WIGGLESWORTH WC, POREIL WJ
Gastric secretory responses to surgical stress and infection.
Surg Forum, 1952, 3, 34

38. HUBENS A,DELOYERS L
Contribution to the study of acid hypersecretion in the dog's stomach after a portocaval transposition.
Acta Gastroenterol Belg, 1967, 30, 7-55

39. IRVINE WT
The liver, gastric secretion and histamine.
Gastroenterology, 1962, 42, 337-339

.../...

40. ISHIMORI A, NEMOTO K, SHIMOYAMA M, YAMAGATA S
Inactivation of gastrin like synthetic peptide by the liver and serum and its clinical significance.
Tohuku J Exp Med, 1971,103, 61-70

41. JACOBS E
Le ralentissement digestif de l'insuffisance rénale.
Acta Gastroenterol Belg, 1957, 20, 349

42. KONTUREK SJ, TASLER J, WOSCIECHOBTULOV W
Localization of secretin release by acid in small intestine of the dog.
Am J Physiol, 1971, 220, 124

43. KORMAN MG, LAVER MC, HANSKY J
Hypergastrinaemia in chronic renal failure
Br J Med, 1972, 1, 209-210

44. KOWALESKI K
The effect of histamine and pentagastrin on the secretion of bile in rats.
Arch Int Pharmacod, 1972, 200, 370-377

45. LASTER L, WALSH JH
Enzymatic degradation of C-terminal tetrapeptide amide of gastrin by mammalian tissue extracts.
Fed Proceed, 1968, 27, 1328-1330

46. LEBEDINSKAYA SI
Uber die Magensckretion ber eckschen fistelhunden
Z Gesante Exp Med, 1933, 88, 265

47. LEGER L, CACHIN M, PERGOLA F
Ulcères gastro-duodénaux après anastomose porto-cave.
Presse Med, 1960, 68, 63

48. LE VEEN HH, BOREK B
Role of liver metabolism of gastrin in gastric secretion.
Fed Proc, 1969, 28, 718

49. LIEBER CS, LEFEVRE A
Ammonia as a source of gastric hypoacidity in patients with uremia.
J Clin Invest, 1959, 38, 1

50. LIEBOWITZ HR
Peptic ulcer following portocaval shunt.
Am J Dig Dis, 1964, 9, 605-617

.../...

51. LIVINGSTON RH, CODE CF
Role of the liver in the conjugation of histamine in intact animals.
Am J Physiol, 1955, 181, 428

52. McDERMOTT WV
Evidence for histamine as the agent responsible for gastric hypersecretion after portocaval shunt
Surgery, 1961, 50, 237

53. McPHEDRAN MT, BETT HD, STONE RM, GOLDBERG M
Some observations on the cause of the gastric hypersecretion following protocaval shunt.
Bull Soc Intern Chir, 1968, 4, 286-290

54. McPHERSON WA, MILLER I, NISHIKAWA W, McKISSOCK PK, CLARKE JS
The importance of the antrum in gastric hypersecretion after shunt.
Surg Forum, 1962, 13,271-273

55. MAGDELAINE M, DREUX C, BONVARLET A, LEGER L
La sérotonine dans l'hypertension portale
Presse Med, 1962, 70, 7-8

56. MENGUY RB
Mechanism of gastric hypersecretion in dogs with exclusion of bile or pancreatic juice from the small intestine.
Surg Forum, 1962, 13,300

57. MOORE FT
Diagnosis of ulcerogenic tumors of the pancreas by bioassay.
Am J Surg, 1967, 113, 735-737

58. NAHRWOLD DL, SHARIATZEDEH AN
Role of the common bile duct in formation of bile and in gastrin induced choleresis.
Surgery, 1971, 70, 147-153

59. NEWMAN PH, REEDER DD, DAVIDSON WD, SCHNEIDER E, MILLER JH, THOMPSON JC
Acid secretion following portocaval shunting.
Arch Surg, 1969, 99, 369-375

60. NEWTON WT, JAFFE BM
The fate of intravenously administered radiolabeled gastrin.
Surgery, 1971, 69, 34-40

.../...

61. OLBE L
Potentiation of acid sham feeding response in Pavlov pouch dogs by histamine and by mesenteric caval vein anastomosis.
Acta Physiol Scand, 1966, 66 473-480

52. ORLOFF MJ, CHANDLER JG, ALDERMAN SJ, KEITER JE, ROSEN H
Gastric secretion and peptic ulcer following portocaval shunt in man.
Ann Surg, 1969, 4, 515-527

63. ORLOFF MJ, WINDSOR CWO
Effect of portocaval shunt on gastric acid secretion in dogs with liver disease, portal hypertension and massive ascites.
Ann Surg, 1966, 164, 69-80

64. OSBORNE MP, FREDERICH PL, SIZER JS, BLAIR D, COLE P, THUM W
Mechanism of gastric hypersecretion following massive intestinal resection. Clinical and experimental observations.
Ann Surg, 1966, 164, 622-632

65. OSTROW JD, TIMMERMAN RJ, GRAY SJ
Gastric secretion in human hepatic cirrhosis
Gastroenterology, 1960, 38, 303-313

66. O'SULLIVAN WD, CANTLIN MI, SWEENEY RD, ROSTEING HM, FOSTER WC
Role of residual stomach in hypersecretion of Heidenhain pouch after portocaval transposition.
Surg Forum, 1960, 11, 347-348

67. PIETRI H
Valeur fonctionnelle des dérivations porto-caves spontanées.
Acta Gastroenterol Belg, 1971, 34, 208-215

68. REEDER DD, DAVIDSON WD, LEMMI CAE, MILLER JR, THOMPSON JC
Effect ofpulmonary transit on measured concentrations of gastrin pentagastrin and histamine.
Gastroenterology (sous presse)

69. REX JC, CODE CF, RE MINE WH
Gastric secretion of acid and urinary excretion of histamine in dogs with portocaval transposition.
Ann Surg, 1964, 160, 193-201

70. REYNELL PC
Portal hypertension in the rat.
Br J Exp Pathol, 1952, 33, 19-24

.../...

71. RUDERMAN RL, KAMEL I
Intestinal control of gastric hyperacidity
Surg Gyn Obstet, 1972, 134, 637-639

72. SANDERS MG, SCHIMMEL EM
Gastrin
Am J Med, 1970, 49, 380-394

73. SCHMIDT HA, KHALIK F, MARTINI GA
A study of gastric acid stimulating substances in the urine of patients with liver cirrhosis.
Acta Hepato-Gastroenterol, 1971, 19, 271-276

74. SHARICH PR, CAMPBELL DA
The gastric secretory response to intravenously administered aminoacid mixtures
Surgery, 1950, 27, 396-402

75. SILEN W, EISEMAN B
Evidence for histamine as the agent responsible for gastric hypersecretion after portocaval shunt
Surgery, 1961, 50, 213-219

76. SKILLMAN JJ, SILEN W, HARPER HA
Role of the liver in secretin inactivation.
Am J Physiol, 1962, 202, 347-348

77. SOUTHWELL JM, VAKER DM, WINNER RD, CLARKE JS
Effect of portocaval transposition on the early intestinal phase of gastric secretion.
Surg Forum, 1961, 12, 278-280

78. STAGG BH, TEMPERLEY JM, WYLLIE JH
The fate of pentagastrin.
Gut, 1971, 12, 825-829

79. TABAQCHALI S, DAWSON AM .
Gastric secretion in liver disease.
Gut, 1961, 2, 85-86

80. TEMPERLEY JM, STAGG BH, WYLLIE JH
Disappearance of gastrin and pentagastrin in the portal circulation.
Gut, 1971, 12, 372-376

.../...

81. THOMPSON JC, REEDER DD, DAVIDSON WD, CHARTERS AC, VRUCKNER WL, LEMINI CA, MILLER JH
Effect of hepatic transit of gastrin, pentagastrin and histamine measured by gastric secretion and by assay of hepatic vein blood.
Ann Surg, 1969, 170, 493-503

82. TRUEBLOOD HW, KOHATSU S, OBERHELMAN HA, CALIF PA
Gastric secretory response to synthetic human gastrin. Study of the effect of nephrectomy.
Arch Surg, 1969, 98, 223-224

83. VARRO V, VARGA L, CSERNAY L, NAFRADI J, PENKE B, BALASPIRI L
Hepatic and mesenteric metabolism of C-terminal pentapeptide of gastrin in the rat.
Acta Hepato-Gastroenterol (sous presse).

84. VATIER J, NEUBURGER P, DUBRASQUET M, BONFILS S
Isolation and nature of urinary gastrosecretagogue substances in Zollinger Ellison syndrome and in pernicious anaemia.
Clin Chim Acta, 1972, 40, 391-398

85. WAY LW, JOHNSON LR, GROSSMAN MI
Comparison of pancreatic response to portal and systemic venous administration of secretin and caerulein.
Fed Proc, 1969, 28, 274-290

86. WILKEN BJ, HUNT DG, HARDY JD
Serum gastrin like activity following portocaval shunt in dogs.
Surg Res Soc, 1970, 695, 100

87. WINDSOR CWD, THOMPSON JC, ORLOFF MJ
Effect of portocavalshunt on gastric acid secretion in dogs with liver diseases, portal hypertension and massive ascites.
Surg Forum, 1964, 16, 322-324

88. ZUIDEMA GD, FLETCHER M, BURTON WD, GAISFORD WD, CHILD CG
Blood ammonia studies in monkeys before and after protocaval anastomosis.
Arch Surg, 1962, 85, 152-157

Vu, le Président de Thèse

Mr. Le Professeur S. BONFILS

Vu, le Doyen de la Faculté
PARIS VII

Mr. Le Professeur J. BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MAILLET